



VOL. 23 / ABRIL 2022

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH



Centro Internacional
de Neurociencias y
Medicina Genómica

CONTENIDOS

01

Editorial Abril

- Consejos

Origen genético de la Esquizofrenia

Nuevos hallazgos sobre Genética de la enfermedad de Alzheimer

El Cerebro es un Mosaico Genético

Cartografía cerebral morfológica fina y normalizada

Atlas transcriptómico celular del primate no humano *Macaca fascicularis*

La acumulación de mutaciones somáticas marca la esperanza de vida

Sistemas de administración de fármacos con tecnología ARN

Nuevos factores que influyen la aparición de síntomas en la enfermedad de Huntington

Rol de las células gliales en la Esclerosis Múltiple

Mutaciones en TLR7 responsables de Lupus Eritematoso Sistémico

02

Artículos Divulgativos

- Vitamina D y Cerebro (IV). Lola Corzo y Susana Rodríguez
- Prevención y tratamientos de la pérdida auditiva neurosensorial. Joaquín Guerra
- Abordaje de los trastornos del comportamiento en las demencias. Estrategias generales (I). Rocío Pego Folgar

03

Actualidad COVID-19

- Ómicron se burla de las vacunas, de la OMS y de los políticos
- Susceptibilidad genética a padecer COVID-19
- ACE2 influencia el riesgo y severidad de COVID-19
- Cientos de Fármacos anti-COVID: Pienso para todos
- La tercera modalidad de vacuna RNA anti-COVID
- Reacción inflamatoria masiva responsable de COVID grave

04

Brevialia

- Tratamientos de la Cefalea en racimos episódica y crónica
- Cerdos transgénicos y servicio a domicilio de carne para alérgicos
- Revolución legislativa en los test experimentales para desarrollo farmacéutico
- Mosquitos transgénicos para matar a los malos
- Genómica de las células cancerosas
- El genotipo ABO altera el microbioma intestinal
- Circuitos Neuroinmuno-Cardiovasculares que regulan la Arteriosclerosis
- Mosaicismo somático clonal en el desarrollo del neocórtex cerebral
- Cambios genómicos somáticos en neuronas con enfermedad de Alzheimer
- Computerización de análisis genómico tumoral
- Marcadores epigenéticos de cáncer cervical
- ADN repetitivo que causa enfermedades
- Acumulación de defectos genómicos en el cáncer
- Mutaciones no codificantes en cáncer
- Hemorragia cerebral en los ganglios basales
- Terapia Génica para Epidermólisis Bullosa

CONTENIDOS

04

Brevialia

- Debates de Raza
- El intestino le susurra al cerebro

05

Nombramientos

- Dr. Pascual Fuster

06

Publicaciones científicas

07

Sección Promocional

- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutracéuticos de Ebiotec

EDITORIAL ABRIL

Consejos



RAMÓN CACABELOS
M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

El consejo es un artículo gratuito en la vida privada y un producto de alto coste en política y en el mundo empresarial. A diario cualquiera da y recibe consejos sin coste. Como no cuesta nada, salvo saliva y palabras, se dan consejos con la misma facilidad que se desprecian. Después de todo, el consejo es algo que alguien te dice no para que obedezcas sino para que hagas lo que te plazca. En otros ámbitos, los consejeros son gente distinguida que cobra ingentes cantidades de dinero por consejos que habitualmente sirven para poco, pero que resultan esenciales en los organigramas de las organizaciones y las castas, desde las económicas hasta las religiosas. No es nada nuevo. Ya lo decía **Publilius Syrus** en sus *Moral Sayings*: “Muchos reciben asesoramiento, pocos se benefician de ello”. Casi hay tantas especialidades en la esfera del consejo como personas. En *The Devil’s Dictionary*, **Ambrose Bierce** define al consejo como “la moneda corriente más pequeña”.

En la ceremonia del consejo hay tres actores: el que lo da, el que lo recibe y la víctima, que sufre las consecuencias. La actitud ante el consejo, tanto de quien lo da como de quien lo recibe, es contradictoria. **Joseph Addison** solía decir que no hay nada que nos guste tanto como el consejo ni hay nada que recibamos con tanta reticencia como el consejo.

El consejo es tan necesario como la educación o la instrucción profesional en determinados momentos de la vida. Lo importante es de quién viene y cómo lo procesa quien lo recibe. Escribiendo sobre la amistad, **Francis Bacon** dice en sus *Essays* de 1625 que “la luz que un hombre recibe por consejo de otro es más clara y pura que la que proviene de su propio entendimiento y juicio, que siempre está infundida y empapada en sus afectos y costumbres”. Ningún consejo es perfecto ni ningún consejo es del todo inútil.

El consejo es tan frágil y vulnerable como la opinión. Entre los que dan consejos, son pocos los que tienen suficiente responsabilidad y honestidad como para no hablar de lo que no entienden. Y entre quienes los reciben, son pocos los que tienen total capacidad para discernir si lo que le aconsejan viene de alguien respetable, con conocimiento, o de cualquiera que pasaba por la barra del bar o paseaba

por el parque. Así, nos encontramos con quienes dan consejos sobre vientres sin haber nunca visto una barriga; consejeros matrimoniales que tienen el conflicto sin resolver en casa; consejeros familiares para la educación de los hijos que nunca se han visto solos frente a un adolescente; consejeros económicos que viven en la miseria, comidos por las deudas; consejeros espirituales cuya vida es un lupanar; consejeros urbanísticos que viven en chozas insalubres; consejeros en medicina que nunca han visto un paciente delante o ya han olvidado cómo era el enfermar ajeno. **Stanislaw Lec** contaba en sus *Unkempt Thoughts* que "siempre encontrarás a un Esquimal presto a instruir a un Congoleño sobre cómo debe hacer frente a una ola de calor". **Ralph Waldo Emerson** contaba que "todos somos sabios con otras personas, ninguno para uno mismo". Un proverbio germánico lo refrenda: "Todo el mundo conoce un buen consejo, excepto quien lo necesita".

Como dar consejos es gratis, se ha instaurado la costumbre de dar consejos aunque no te los pidan. En *The Anatomy of Melancholy*, **Robert Burton** advierte que aquellos a los que el consejo no les cuesta nada no pueden dar consejos a nadie. Por lo tanto, del que aconseja se espera honestidad, conocimiento y sensibilidad. No se puede aconsejar de cualquier manera, aunque el consejo sea perfecto en contenido; si falla la forma, el consejo se corrompe. Tampoco tiene sentido dar consejo a quien no merece recibirlo, a quien lo desprecia o a quien lo va a interpretar erróneamente. **Charles Caleb Colton** sostiene que, muchas veces, al pedir consejo lo que realmente vamos buscando es aprobación. Algo parecido afirma **Edgar Watson Howe** en *Country Town Sayings*: "Cuando un hombre te pide consejo, por lo general te dice cómo espera que respondas". La colección de consejos de múltiples fuentes para tomar decisiones personales tampoco es una buena opción. "El que construye según el consejo de muchos tendrá una casa torcida", dice un proverbio danés.

En medicina, antes del consejo está la instrucción y la prevención. Dice otro proverbio danés que "un consejo después del daño es como una medicina después de la muerte". La profilaxis no debe ser concebida como un consejo sino como una instrucción para preservar la salud. El médico no está para dar consejos sino para diagnosticar y tratar; y con la autoridad que le da el conocimiento se convierte en instructor; en maestro, para combatir la enfermedad. El médico puede consolar, pero no dar consejos pusilánimes. El médico, a veces, tiene que mentir por piedad para no hacer daño a su

paciente, pero no puede esconderse en el consejo fácil detrás de una verdad a medias. **Esquilo** dice en *Prometeo Encadenado* que "es fácil para alguien cuyo pie está en el exterior de la calamidad dar consejos y reprender al paciente". El médico tiene que educar e instruir; a partir de ahí, es la libertad individual del paciente la que obedece, ignora o experimenta.

Cuando tengas que aconsejar piensa bien lo que dices, cómo lo dices, a quién se lo dices, cómo te van a interpretar y las consecuencias de todo lo anterior. De lo contrario, sigue el consejo de aquel proverbio italiano que dice: "Los dientes colocados delante de la lengua dan buenos consejos". Tampoco olvides, como decía **La Rochefoucauld** en sus *Máximas*, que "podemos dar consejos, pero no podemos inspirar conductas"; ni desprecies a **Shakespeare** en su *Henry VI*: "Un consejo amistoso corta a muchos enemigos". Sigue la sabiduría de **Solón**: "Cuando tengas que aconsejar, busca ayudar a tu amigo, no complacerle". Cuando tengas que recibir consejo, recuerda a **Sófocles** en *Antígona*: "No es ningún deshonor aprender de otros cuando lo que dicen está cargado de sentido"; o en *Electra*: "No hay peor enemigo que un mal consejo". Mira de dónde y de quién viene el consejo. **Vauvenargues** decía en sus *Reflexiones y Máximas* de 1746 que "el consejo del viejo da luz sin calor, como el sol de invierno".

Para que la orquesta funcione, hace falta un director que coordine los instrumentos. Nadie consigue que suene mejor la gaita con el consejo del tamborilero. **Esopo**, en la *Fábula del Zorro y la Cabra*, decía: "Nunca confíes en el consejo de un hombre en dificultades". En el *Panchatantra* se lee: "Cien sabios consejos se pierden sobre uno que no puede recibir consejos; cien trozos de sabiduría se pierden sobre los poco inteligentes".



ORIGEN GENÉTICO DE LA ESQUIZOFRENIA

Conrad O. Iyegbe y **Paul F. O'Reilly** de la *Mount Sinai Icahn School of Medicine* de New York, analizan el 11 de abril en *Nature* dos enfoques diferentes, que se utilizan para estudiar las causas genéticas comunes y raras de la esquizofrenia. Ambos trabajos, de los equipos de **Tarjinder Singh**, de la *Analytic and Translational Genetics Unit* en el departamento de *Medicina del Massachusetts General Hospital* de Boston, del *Stanley Center for Psychiatric Research*, en el MIT de Harvard en Cambridge, Massachusetts, y de **Vassily Trubetskoy**, del Departamento de Psiquiatría de la *Charité - Universitätsmedizin* de Berlín, en Alemania, se publicaron el 8 de abril en el número 604 de *Nature*.

Durante mucho tiempo se ha debatido si el componente genético de trastornos complejos, como la esquizofrenia, es atribuible principalmente a variantes de ADN raras o comunes. Estos dos estudios en *Nature* ahora proporcionan evidencias de los roles clave de ambos tipos de variantes. En el primer estudio, Trubetskoy et al. identificaron cientos de variantes genéticas comunes que tienen una pequeña influencia en el riesgo de esquizofrenia. Por el contrario, en el segundo, Singh et al. descubrieron un puñado de variantes raras, cada una de las cuales tiene un gran efecto. Juntos, estos estudios muestran que las causas genéticas comunes y raras de la enfermedad a menudo pueden interrumpir los mismos procesos biológicos que conducen a la enfermedad.

Genome-wide association studies (GWASs), que analizan las diferencias en el ADN de las personas para identificar variantes comunes relacionadas con una enfermedad o rasgo, ahora son tan comunes que los profesionales no se inmutan ante los estudios de cientos

de miles de personas en los que cientos de variantes genéticas están asociadas con una enfermedad. Los críticos de los GWAS, y hay muchos, señalan que las variantes genéticas comunes suelen tener efectos minúsculos sobre el riesgo de enfermedad, y destacan la dificultad de descifrar los efectos biológicos de cientos de variantes de riesgo de función dispar, dispersas por todo el genoma.

Trubetskoy et al. estudiaron los genomas de 76 755 personas con esquizofrenia y 243 649 participantes sanos. Su análisis reveló 342 variantes genéticas comunes que pueden aumentar el riesgo de esquizofrenia. Aunque cada variante aumenta el riesgo en solo una pequeña cantidad (menos del 5%), las muchas variantes de riesgo identificadas permitieron a los autores obtener información sobre los procesos biológicos que estas variantes modifican.

En un análisis clave, Trubetskoy et al. establecieron los tejidos y tipos de células en los que las variantes de riesgo recientemente identificadas son más activas biológicamente. Los genes de riesgo se expresan más altamente en el tejido cerebral. Aunque esto puede parecer obvio para la esquizofrenia, el consorcio demostró que es el mayor tamaño de sus conjuntos de datos GWAS, desde grandes estudios publicados en 2011 y 2014, hasta el masivo actual, lo que ha permitido que estas firmas biológicas surjan de los pequeños efectos genéticos involucrados. Luego, el consorcio aprovechó aún más esta ganancia de poder al acercarse al nivel celular, revelando los tres subtipos de células neuronales (piramidal, espinoso medio y gránulo) que están más estrechamente asociados con el riesgo de esquizofrenia.

Los GWAS destacan regiones del genoma que contienen variantes de riesgo, pero no nos dicen qué genes están involucrados. La coherencia de secuencias de ADN adyacentes a lo largo de muchas generaciones conduce a correlaciones entre variantes genéticas cercanas. En un GWAS, esto genera asociaciones de enfermedades para numerosas variantes genéticas en las cercanías de una variante causal. Esto hace que sea difícil descifrar cuáles son las variantes causales y los genes entre una serie de candidatos. Trubetskoy et al identificaron 120 genes con mayor probabilidad de tener funciones causales en la esquizofrenia.

Por su parte, Singh y colegas secuenciaron todas las regiones codificantes de proteínas de los genomas (exomas completos) de 24 248 personas con esquizofrenia y 97 322 individuos sanos. El objetivo del estudio era buscar variantes disruptivas ultra-raras, aquellas transmitidas por cinco o menos personas en la cohorte y que probablemente interrumpen la función de una proteína, que tengan un gran efecto sobre el riesgo de esquizofrenia. Analizaron los genomas de 3402 tríos familiares (que incluyen una madre, un padre y su descendencia, con esquizofrenia). Este tipo de análisis es útil para identificar variantes genéticas producidas por mutaciones que ocurrieron en la descendencia, a diferencia de las variantes heredadas de los padres. Los autores encontraron que estas mutaciones *de novo* ocurrieron significativamente más a menudo en 244 genes candidatos a la esquizofrenia que en otros genes.

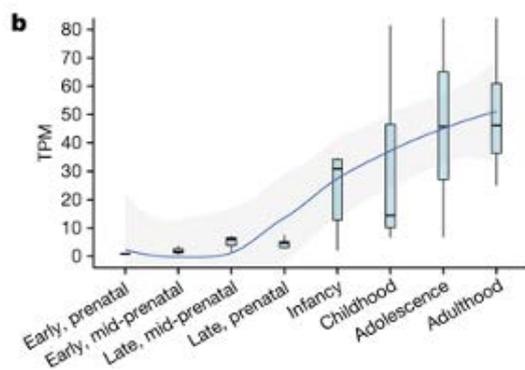
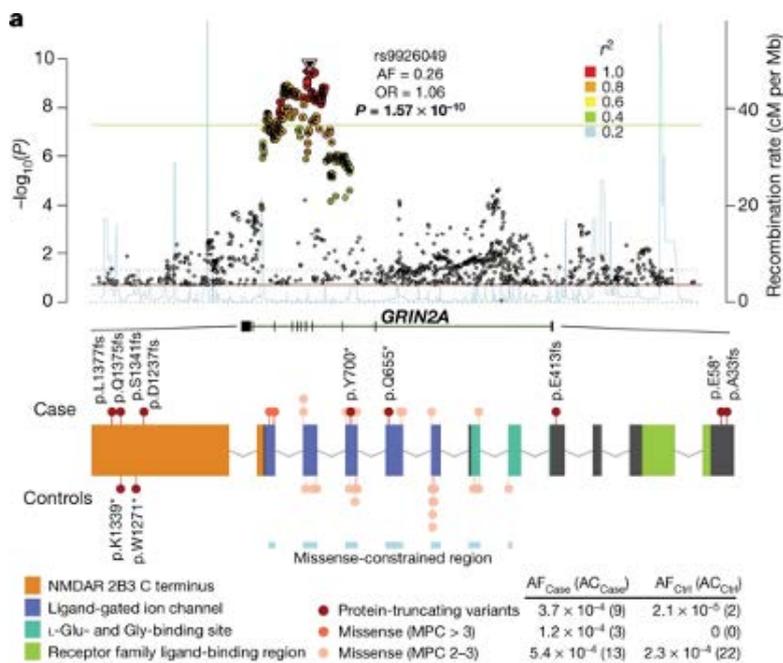
La integración de los dos conjuntos de datos de Singh y sus colegas reveló diez genes que se asociaron significativamente con la esquizofrenia. Uno, SETD1A (que codifica una enzima implicada en la regulación génica), ha sido previamente relacionado con la esquizofrenia. Otros cuatro (STAG1, FAM120A, GRIN2A y SP4) se encontraban entre los 120 genes seleccionados por el análisis de Trubetskoy y sus colegas. Esto sugiere que las variantes genéticas comunes y raras podrían influir en el riesgo de esquizofrenia a través de procesos biológicos compartidos.

A continuación, Singh et al. exploraron los vínculos entre sus diez genes y los genes previamente asociados con el retraso del desarrollo y los trastornos de discapacidad intelectual (DD/ID). Seis genes se relacionaron tanto con la esquizofrenia como con los trastornos DD/ID, lo que se sumó a la evidencia previa de superposición genética entre estos trastornos. Las diferencias en las mutaciones encontradas en tres de estos genes (GRIN2A, CACNA1G y TRIO) llaman

la atención sobre las distinciones biológicas de las enfermedades: las variantes de proteínas defectuosas se relacionaron solo con la esquizofrenia, mientras que las variantes menos dañinas que modifican las secuencias de aminoácidos de las proteínas ocurren tanto en la esquizofrenia como en los trastornos DD/ID. Curiosamente, esto sugiere que el grado de daño a las proteínas que controlan el neurodesarrollo podría contribuir al trastorno que una persona podría desarrollar.

El meta-análisis de 24 248 casos, 97 322 controles y mutaciones *de novo* de 3402 tríos implica a diez genes en el riesgo de esquizofrenia. Los diez genes se encontraban entre los genes más restringidos del genoma. Las funciones de estos genes afectan al transporte iónico (CACNA1G, GRIN2A y GRIA3), migración y crecimiento neuronal (TRIO), regulación transcripcional (SP4, RB1CC1 y SETD1A), transporte nuclear (XPO7) y ligadura de ubiquitina (CUL1 y HERC1). Además de estos 10 genes, se identificaron 22 genes adicionales con potencial asociación a esquizofrenia.

Estos estudios contribuyen a establecer un consenso emergente de que los factores de riesgo genéticos raros y comunes para la enfermedad convergen en muchos de los mismos mecanismos biológicos. Por ejemplo, cada uno de ellos reafirma la importancia funcional de las sinapsis en la esquizofrenia. Además de los genes compartidos identificados por los enfoques GWAS y secuenciación del exoma, un enriquecimiento significativo de variantes raras y disruptivas entre los genes GWAS sugiere que hay muchas más variantes raras por descubrir.



Series alélicas comunes y raras en la subunidad GRIN2A del receptor NMDA (NMDAR) en la esquizofrenia.

Fuente:

Singh et al. Nature 604, 509-516 (2022).

Iyegbe CO, O'Reilly PF. Genetic origins of schizophrenia find common ground. Nature 604, 433-435 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00773-5>

Singh, T., Poterba, T., Curtis, D. et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. Nature 604, 509-516 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w>.

Trubetskov, V., Pardiñas, A.F., Qi, T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature 604, 502-508 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>.



NUEVOS HALLAZGOS SOBRE GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia. La heredabilidad es alta, estimada entre el 60% y el 80%. Este fuerte componente genético brinda la oportunidad de determinar los procesos fisiopatológicos en la EA e identificar nuevas características biológicas, nuevos marcadores pronósticos/diagnósticos y nuevas dianas terapéuticas a través de la genómica traslacional. Por lo tanto, la caracterización de los factores de riesgo genéticos en la EA es un objetivo importante. Con el advenimiento de las técnicas genómicas de alto rendimiento, se ha reportado un gran número de *loci*/genes supuestos asociados a la EA. Sin embargo, gran parte de la heredabilidad subyacente sigue sin explicarse. Por lo tanto, aumentar el tamaño de la muestra de los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) es una solución obvia que ya se ha utilizado para caracterizar nuevos factores de riesgo genéticos en otras enfermedades comunes y complejas.

El consorcio *European Alzheimer & Dementia Biobank* (EADB) reúne a los diversos consorcios europeos de GWAS que ya trabajan en EA. Se ha recopilado un nuevo conjunto de datos de 20 464 casos de EA diagnosticados clínicamente y 22 244 controles de 15 países europeos. Los resultados de EADB GWAS se meta-analizaron con un proxy-AD GWASs del conjunto de datos del Biobanco del Reino Unido (UKBB). La designación proxy-AD del UKBB se basa en datos de cuestionarios en los que se pregunta a las personas si sus padres tenían demencia. Este método se ha utilizado con éxito en el pasado, pero es menos específico que un diagnóstico clínico o patológico de EA.

Por lo tanto, nos referiremos a estos casos como AD proxy y demencia relacionada (proxy-ADD). El estadio I de EADB (meta-análisis GWAS) se basó en 39 106 casos de EA diagnosticados clínicamente, 46 828 casos de ADD proxy, 401 577 controles y 21 101 114 variantes que pasaron el control de calidad. Se seleccionaron todas las variantes con un valor de P inferior a 1×10^{-5} en la etapa I.

Después de la validación por análisis condicionales, se encontraron 39 señales en 33 *loci* ya conocidos como asociados con el riesgo de desarrollar EA y se identificaron 42 *loci* nuevos. Nueve de estos *loci* (APP, CCDC6, GRN, LILRB2, NCK2, TNIP1, TMEM106B, TSPAN14 y SHARPIN) fueron reportados recientemente.

NUEVOS LOCI GENÉTICOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Locus number	Variant ^a	Chromosome	Position ^b	Gene ^c
1	rs141749679	1	109345810	<i>SORT1</i>
2	rs72777026	2	9558882	<i>ADAM17</i>
3	rs17020490	2	37304796	<i>PRKD3</i>
4	rs143080277	2	105749599	<i>NCK2</i>
5	rs139643391	2	202878716	<i>WDR12</i>
6	rs16824536	3	155069722	<i>MME</i>
6	rs61762319	3	155084189	<i>MME</i>
7	rs3822030	4	993555	<i>IDUA</i>
8	rs2245466	4	40197226	<i>RHOH</i>
9	rs112403360	5	14724304	<i>ANKH</i>
10	rs62374257	5	86927378	<i>COX7C</i>
11	rs871269	5	151052827	<i>TNIP1</i>
12	rs113706587	5	180201150	<i>RASGEF1C</i>
13	rs785129	6	114291731	<i>HS3ST5</i>
14	rs6943429	7	7817263	<i>UMAD1</i>
15	rs10952097	7	8204382	<i>ICA1</i>
16	rs13237518	7	12229967	<i>TMEM106B</i>
17	rs1160871	7	28129126	<i>JAZF1</i>
18	rs76928645	7	54873635	<i>SEC61G</i>
19	rs1065712	8	11844613	<i>CTSB</i>
20	rs34173062	8	144103704	<i>SHARPIN</i>
21	rs1800978	9	104903697	<i>ABCA1</i>

Locus number	Variant ^a	Chromosome	Position ^b	Gene ^c
22	rs7068231	10	60025170	<i>ANK3</i>
23	rs6586028	10	80494228	<i>TSPAN14</i>
24	rs6584063	10	96266650	<i>BLNK</i>
25	rs7908662	10	122413396	<i>PLEKHA1</i>
26	rs6489896	12	113281983	<i>TPCN1</i>
27	rs7157106	14	105761758	<i>IGH</i> gene cluster
27	rs10131280	14	106665591	<i>IGH</i> gene cluster
28	rs3848143	15	64131307	<i>SNX1</i>
29	rs12592898	15	78936857	<i>CTSH</i>
30	rs1140239	16	30010081	<i>DOC2A</i>
31	rs450674	16	79574511	<i>MAF</i>
32	rs16941239	16	86420604	<i>FOXF1</i>
33	rs56407236	16	90103687	<i>PRDM7</i>
34	rs35048651	17	1728046	<i>WDR81</i>
35	rs2242595	17	18156140	<i>MYO15A</i>
36	rs5848	17	44352876	<i>GRN</i>
37	rs149080927	19	1854254	<i>KLF16</i>
38	rs9304690	19	49950060	<i>SIGLEC11</i>
39	rs587709	19	54267597	<i>LILRB2</i>
40	rs1358782	20	413334	<i>RBCK1</i>
41	rs6742	20	63743088	<i>SLC2A4RG</i>
42	rs2154481	21	26101558	<i>APP</i>

Fuente:

Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E. et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet* 54, 412-436 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>.



EL CEREBRO ES UN MOSAICO GENÉTICO

Las mutaciones (o variantes) del ADN somático se acumulan a lo largo del desarrollo y el envejecimiento, lo que resulta en que no haya dos células en el cuerpo humano que compartan exactamente la misma secuencia de ADN, un fenómeno conocido como mosaicismo genético (GM). El advenimiento de la secuenciación de próxima generación ha traído la capacidad de explorar el genoma humano a gran escala para identificar la variación genómica en muchos individuos, tejidos y células individuales. Algunas variantes de ADN son comunes en la población general; otras son raras y más probablemente asociadas con la enfermedad. A diferencia de las mutaciones de la línea germinal, las mutaciones *de novo* no hereditarias, como las mutaciones postcigóticas somáticas, se encuentran en una subpoblación de células relacionadas (clon) en el cuerpo. El tamaño del clon depende de cuándo se produce la mutación, con mutaciones que ocurren en progenitores tempranos que son heredadas por muchas progenies, mientras que las mutaciones tardías se encuentran en menos células. Las mutaciones somáticas también pueden ser no clonales cuando ocurren en una sola célula no divisiva y totalmente diferenciada, como una neurona. Finalmente, las mutaciones somáticas en el ADN mitocondrial también contribuyen a GM.

El estudio de los transgénicos en tejidos normales ha requerido importantes avances tecnológicos que han tenido un gran impacto. Las muestras de ADN a granel extraídas de muestras de biopsia de tejido humano representan grupos de miles o millones de células, cada una de las cuales contribuye con dos copias del genoma. Por lo tanto, mientras que una

mutación heterocigota típica *de novo* en la línea germinal tiene una frecuencia de alelos variante a granel (VAF) de ~50%, las VAF de mutaciones somáticas postcigóticas son inferiores al 50%, y para las mutaciones autosómicas (o mutaciones en el cromosoma X en mujeres), las VAF representan la mitad del número de células portadoras de la mutación, conocida como fracción de mosaico (MF). La identificación de variantes somáticas en la secuenciación masiva de ADN es un desafío porque las mutaciones somáticas VAF altas (más del 40%) se confunden fácilmente con mutaciones de la línea germinal y porque las mutaciones de baja frecuencia (<1%) VAF requieren secuenciación a profundidades muy altas y son difíciles de discriminar del ruido de secuenciación.

Las variantes de un solo nucleótido (SNV) son las variantes más frecuentes en el genoma humano, seguidas de pequeñas inserciones o deleciones (1-4 pb) (también conocidas como indels). Sin embargo, los reordenamientos estructurales genómicos o variantes estructurales, como las variantes de número de copia (CNV) grandes (más de 1 Mb), las inversiones, las translocaciones, las ganancias o pérdidas de cromosomas completos y las inserciones de elementos genéticos móviles, también se encuentran en el estado somático. Aunque son menos frecuentes, tienen una mayor probabilidad de causar enfermedades graves, ya que generalmente involucran muchos genes. La detección de variantes estructurales, y especialmente aquellas con VAF bajo, es computacionalmente más desafiante que la detección de SNVs y pequeños indels. A pesar de que la secuenciación de lectura larga ahora ofrece

datos más adecuados, y se están desarrollando mejores algoritmos computacionales que llaman CNV somáticas e inserciones de transposones, la mayoría de los métodos de llamada y anotación de variantes estructurales existentes son adecuados solo para MF altas que se encuentran en el cáncer.

Aunque las mutaciones somáticas se han estudiado durante mucho tiempo en el contexto del cáncer, estas tecnologías han permitido recientemente la exploración de tasas y patrones de mutación somática también en otros tipos de enfermedades y en tejidos normales, revelando nuevos conocimientos sobre el desarrollo humano, la fisiología y la patología. Las mutaciones somáticas clonales, y especialmente los SNV que ocurren con alta frecuencia durante el desarrollo, se han utilizado como herramienta para realizar el rastreo retrospectivo del linaje en humanos.

Las mutaciones somáticas pueden ocurrir desde la primera división celular postcigótica en adelante y las mutaciones que ocurren durante el desarrollo contribuyen sustancialmente al repertorio de variantes somáticas del cerebro humano. La secuenciación del genoma completo (WGS) de varios tejidos humanos estimó que ~2.4-2.8 variantes se acumulan en cada una de las primeras dos o tres divisiones celulares postcigóticas. Otros estudios en pares de gemelos monocigóticos y en cerebros adultos sugirieron que las mutaciones 3-3.4 distinguen los dos primeros linajes postcigóticos. Por lo tanto, en general, un individuo típico acumularía un total de ~100 SNV somáticos de todo el genoma durante las primeras cinco divisiones celulares después de la concepción, mientras que se cree que las tasas de mutación disminuyen a ~1-2 mutaciones por división celular a partir de la etapa de ocho células en adelante. Las mutaciones somáticas fijas de doble cadena a menudo resultan de daños en el ADN reparados incorrectamente causados por la respiración celular y la exposición a factores estresantes ambientales. Sin embargo, las mutaciones también ocurren durante la replicación del ADN, la transcripción y las modificaciones epigenéticas, procesos que son altamente activos durante el desarrollo. El ciclo celular corto y la expresión reducida de las proteínas de punto de control G1 que verifican la integridad del ADN podrían explicar las mayores tasas de mutación en las primeras etapas de la vida.

Una vez que los diversos tejidos comienzan a diferenciarse, el número total y las tasas de acumulación de variantes somáticas reflejan los comportamientos únicos de replicación y / o

transcripción de las células dentro de esos tejidos. Aunque no hay datos específicos con respecto a las tasas de mutación somática durante la gastrulación y en el neuroectodermo, el precursor del SNC, la secuenciación de clones expandidos a partir de progenitores neurales fetales a las 20 semanas de gestación, un período de neurogénesis cortical activa que sigue a la gastrulación y el establecimiento de las estructuras principales del SNC, encontró que cada progenitor neural lleva 200-300 SNV somáticos, con una tasa de acumulación de ~5.1 SNVs por día (~8.6 por división celular). Durante la neurogénesis, los progenitores neurales en el cerebro en desarrollo parecen adquirir mutaciones somáticas a tasas más altas que los progenitores embrionarios anteriores.

Las neuronas postmitóticas en el cerebro adulto continúan acumulando mutaciones somáticas a lo largo de la vida. Los genomas neuronales individuales obtenidos de individuos que abarcan de 5 meses a 82 años de edad y amplificados por amplificación de desplazamiento múltiple mostraron 300-900 SNV somáticos por genoma neuronal a ~1 año de edad, que aumentaron linealmente a una tasa de 23-40 por año para alcanzar ~1500 en individuos adultos, y ~2500-4000 SNV somáticos por genoma en individuos en sus 80 años. Los genomas neuronales amplificados por un método diferente, llamado amplificación multiplexada de hebras complementarias, tuvieron una tasa de acumulación de ~16 SNVs por genoma por año, similar a los ~16 SNVs somáticos por genoma por año calculados utilizando amplificación dirigida por plantilla primaria. Otro método de secuenciación recientemente introducido, llamado NanoSeq, encontró una tasa de acumulación lineal de 19.9 SNV por genoma neuronal por año, con SNV aumentando de 800-1000 en adultos a 1600-2000 en individuos mayores de 80 años. Las neuronas en el cerebro humano envejecido acumulan SNV somáticos a tasas de ~15-20 por genoma por año.

Aunque la información es menos abundante, también se ha demostrado que los indels contribuyen al repertorio de variantes somáticas del envejecimiento del cerebro humano. NanoSeq reportó 150-200 indels en adultos jóvenes y 250-300 en individuos mayores, para una tasa de acumulación de 2.5 indels por neurona por año, similar a las tasas de indels somáticos reveladas por la amplificación primaria dirigida por plantilla. En general, aunque los SNV somáticos parecen acumularse en las neuronas a tasas comparables a las de algunas otras células diferenciadas, las neuronas parecen contener una mayor proporción de indels que otros tejidos.

Aunque mucho menos frecuentes que los SNV, las CNV somáticas y los eventos de retrotransposición también se caracterizaron en las neuronas: se estima que el 10% de las neuronas llevan al menos una CNV somática de novo a escala de megabase, mientras que se observaron 0.2-1 inserciones de retrotransposones de elementos nucleares intercalados largos por genoma. El 7.9% de los cerebros adultos sanos pueden portar al menos una CNV somática clonal.

Además de las tasas de mutación, la distribución genómica, la combinación de tipos de sustitución y su contexto de trinucleótidos también apuntan a mecanismos de acumulación somática de SNV. En los tejidos cancerosos, las mutaciones somáticas generalmente se correlacionan con el tiempo de replicación del ADN, lo que indica que la replicación del ADN juega un papel importante en la mutagénesis. Del mismo modo, la replicación celular durante el desarrollo puede contribuir a mutaciones somáticas por errores de síntesis de ADN y/o por errores introducidos durante la fijación del daño del ADN de una sola cadena no reparado. Las firmas son combinaciones características de tipos de mutaciones somáticas que se asocian con procesos mutacionales específicos.

Los SNV somáticos en el embrión temprano son en su mayoría transiciones C>T y están particularmente enriquecidos en las islas CpG, sitios de metilación del ADN. Estas mutaciones se deben principalmente a desajustes G:T no reparados en ADN de doble cadena generados por el proceso endógeno de desaminación espontánea o enzimática de 5-metilcitosina a timina. Esta es la causa propuesta asociada con la firma COSMIC 1 (SBS1), una división celular y firma de reloj mitótico que se correlaciona con la edad en el cáncer. El mismo mecanismo también se observó en clones derivados de progenitores neurales fetales humanos, con mutaciones tempranas de alto mosaico que contribuyen con más transiciones de C→T al conjunto total de mutaciones que las mutaciones posteriores de bajo mosaico. Estos últimos aportaron más transversiones de C>A, apuntando al daño oxidativo como una causa contribuyente adicional en los progenitores neurales.

La replicación celular en el cerebro adulto se asocia principalmente con el recambio de células gliales y no desempeña un papel en la acumulación de mutaciones somáticas en neuronas postmitóticas totalmente diferenciadas. Aunque aún no se ha realizado una evaluación exhaustiva de las

mutaciones somáticas en las células gliales adultas, un estudio reciente encontró una mayor prevalencia de mutaciones somáticas clonales oncogénicas en la sustancia blanca que en la materia gris de los cerebros adultos normales. El enriquecimiento de estas mutaciones en la población de células gliales sugiere que al menos algunos de los eventos somáticos que impulsan la formación tumoral pueden ocurrir durante la expansión clonal postnatal de las células gliales. Por el contrario, en neuronas adultas de la corteza prefrontal, la distribución genómica somática no clonal del SNV no se correlacionó con el tiempo de replicación, sino que los SNV somáticos se enriquecieron en exones codificantes con un sesgo de hebra indicativo de mutación asociada a la transcripción. Los SNV somáticos en neuronas maduras se correlacionaron con marcadores de transcripción de cromatina y se enriquecieron en genes altamente expresados. Los potenciadores asociados al cerebro y los genes con función neuronal son puntos calientes para la reparación del ADN, indicativo de un mayor daño en estas regiones. En las neuronas, se identificó una firma "similar a un reloj" que aumenta con la edad hecha principalmente de transiciones C>T y T>C. Esta firma se asemeja a la firma COSMIC 5 (SBS5) que parece omnipresente tanto en los tejidos normales como en los cancerosos.

Los estudios realizados hasta ahora han demostrado que el cerebro humano es un mosaico complejo de linajes de desarrollo temprano entremezclados que parecen diferir considerablemente en su contribución al cerebro, como resultado de cuellos de botella en el desarrollo de selecciones clonales estocásticas y/o diferentes tasas de proliferación. Para linajes posteriores derivados de progenitores neurales y restringidos al tejido cortical, la caracterización inicial parece sugerir cierta restricción espacial progresiva de linajes anidados, pero también muestra claramente que se necesita más trabajo para comprender el alcance total de la compleja arquitectura clonal del cerebro humano y sus diferentes regiones.

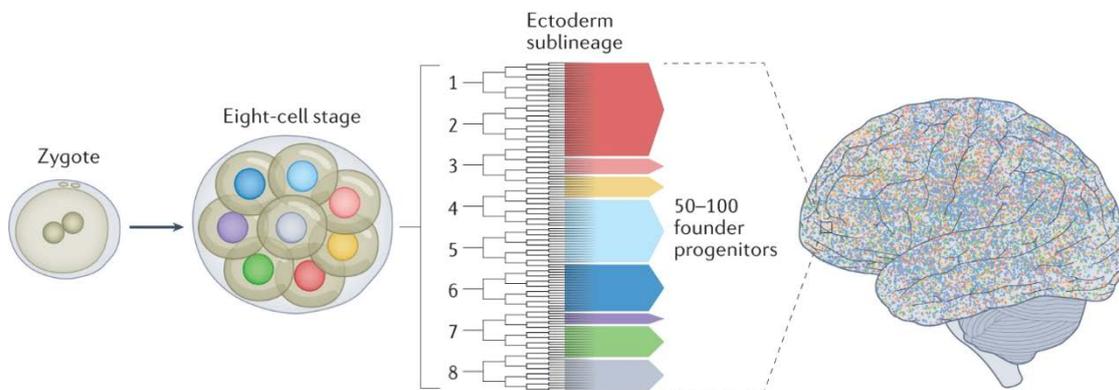
La comprensión de los linajes normales es el primer paso hacia la disección de los mecanismos de las enfermedades asociadas con los transgénicos. Con esto en mente, el estudio futuro de los trastornos cerebrales del desarrollo en mosaico podría incluir el análisis de mutaciones somáticas clonales no patógenas presentes en el tejido patológico para el rastreo del linaje, y al mismo tiempo identificar los linajes afectados por el golpe patógeno. En algunas enfermedades, las mutaciones pueden alterar un linaje progenitor al aumentar el tamaño del clon

mutante. Sin embargo, este aumento aún depende del punto de tiempo en el desarrollo cuando se produce el golpe somático y el tipo de célula progenitora involucrada. Algunas mutaciones podrían tener un efecto de selección positivo en algunos clones sin conducir necesariamente a la patología, en algún tipo de fenómeno de expansión clonal no patológico. Otras mutaciones podrían actuar en la dirección opuesta seleccionando negativamente un clon y reduciendo o eliminando su contribución al tejido adulto como algún tipo de mecanismo de protección. Aunque se han demostrado mutaciones que causan expansión clonal en otros tejidos normales, y aunque este fenómeno se ha sugerido en el contexto de las células gliales y mutaciones clonales asociadas a tumores cerebrales, aún no se ha demostrado la existencia y el alcance de estos procesos de selección positivos y negativos durante el desarrollo cerebral humano y especialmente la neurogénesis.

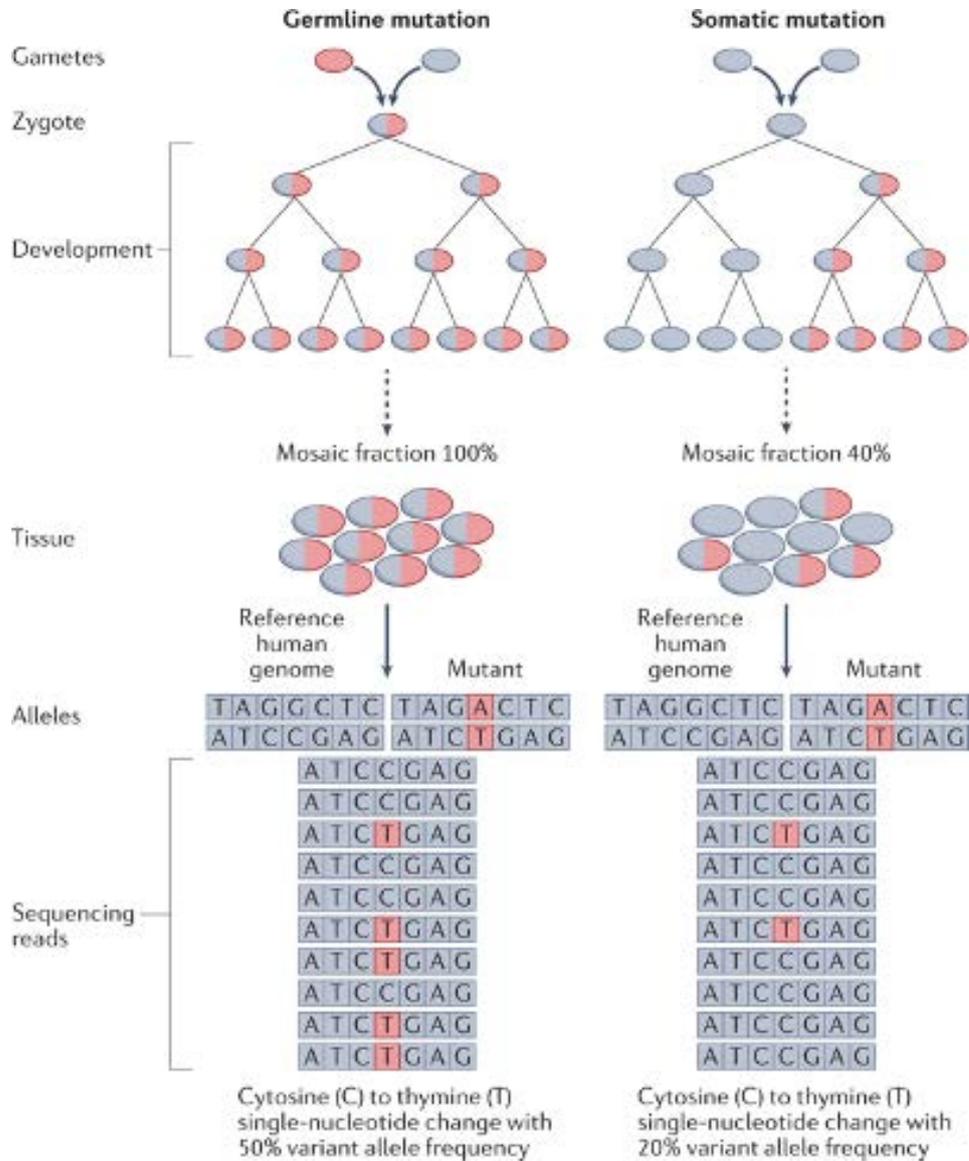
El impacto patogénico de las mutaciones somáticas depende de cuántas células se vean afectadas, lo que puede definir la transición de los estados normales a los de enfermedad. Sin embargo, se sabe muy poco sobre la MF mínima requerida para causar trastornos del desarrollo, especialmente debido a los límites de detección actuales para los datos de secuenciación masiva. En trastornos complejos multigénicos, el GM puede contribuir a la patología al aumentar el efecto de mutaciones hereditarias o de novo de la línea germinal. Por lo tanto, la suma de varias mutaciones que confieren diferentes grados de riesgo puede llevar a que se supere el umbral tolerado.

Aunque todavía estamos lejos de comprender el alcance total de los linajes clonales en el cerebro humano en el contexto del desarrollo normal y la enfermedad, la capacidad de identificar con confianza y amplitud los transgénicos en los tejidos humanos ciertamente ha revolucionado nuestro enfoque para estudiar el cerebro humano.

-
El cerebro humano es un mosaico clonal.



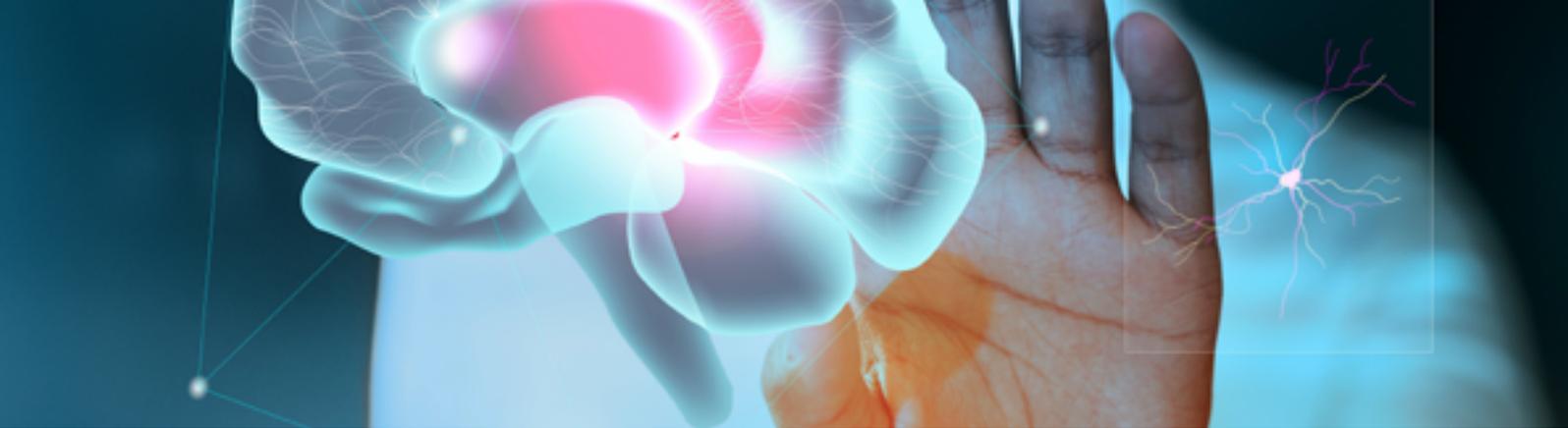
Detección de mutaciones somáticas en secuenciación profunda de ADN masivo



Fuente:

Bizzotto, S., Walsh, C.A. Genetic mosaicism in the human brain: from lineage tracing to neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 23, 275-286 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41583-022-00572-x>



CARTOGRAFÍA CEREBRAL MORFOLÓGICA FINA Y NORMALIZADA

El marco simple de las tablas de crecimiento para cuantificar el cambio relacionado con la edad se publicó por primera vez a fines del siglo XVIII y sigue siendo una piedra angular de la atención médica pediátrica, un ejemplo perdurable de la utilidad de las normas estandarizadas para comparar las trayectorias individuales de desarrollo. Sin embargo, las tablas de crecimiento están actualmente disponibles solo para un pequeño conjunto de variables antropométricas, como la altura, el peso y la circunferencia de la cabeza, y solo para la primera década de la vida. No existen gráficos análogos disponibles para la cuantificación de los cambios relacionados con la edad en el cerebro humano, aunque se sabe que pasa por un programa madurativo prolongado y complejo desde el embarazo hasta la tercera década, seguido de la senescencia progresiva a partir de aproximadamente la sexta década. La falta de herramientas para la evaluación estandarizada del desarrollo cerebral y el envejecimiento es particularmente relevante para los estudios de investigación de trastornos psiquiátricos, que se reconocen cada vez más como consecuencia del desarrollo cerebral atípico, y enfermedades neurodegenerativas que causan cambios cerebrales patológicos en el contexto de la senescencia normativa. El parto prematuro y los trastornos neurogenéticos también se asocian con anomalías marcadas de la estructura cerebral que persisten en la vida adulta y se asocian con discapacidades de aprendizaje y trastornos de salud mental. Las enfermedades mentales y la demencia representan colectivamente la mayor carga de salud mundial, destacando la necesidad urgente de gráficos cerebrales normativos como punto de anclaje para la cuantificación estandarizada de la estructura cerebral a lo largo de la vida.

Tales estándares para la medición del cerebro humano aún no se han materializado a partir de décadas de investigación en neuroimagen, probablemente debido a los desafíos de integrar los datos de resonancia magnética en múltiples estudios metodológicamente diversos dirigidos a distintas épocas de desarrollo y condiciones clínicas. Por ejemplo, el período perinatal rara vez se incorpora en el análisis de los cambios cerebrales relacionados con la edad, a pesar de la evidencia de que los procesos biofísicos y moleculares tempranos influyen poderosamente en las trayectorias de desarrollo neurológico de por vida y la vulnerabilidad a los trastornos psiquiátricos. Los estudios primarios de casos y controles generalmente se centran en un solo trastorno a pesar de la evidencia de factores de riesgo y mecanismos patogénicos compartidos, especialmente en psiquiatría. La armonización de los datos de resonancia magnética entre los estudios primarios para abordar estas y otras deficiencias en la literatura existente se ve desafiada por la heterogeneidad metodológica y técnica. En comparación con mediciones antropométricas relativamente simples como la altura o el peso, se sabe que la morfometría cerebral es altamente sensible a la variación en las plataformas y secuencias de escáneres, el control de calidad de los datos, el preprocesamiento y el análisis estadístico, lo que limita severamente la generalización de las trayectorias estimadas a partir de cualquier estudio individual. Las iniciativas de colaboración que estimulan la recopilación de conjuntos de datos a gran escala, los avances recientes en el procesamiento de datos de neuroimagen y los marcos estadísticos probados para modelar las curvas de crecimiento biológico proporcionan los componentes básicos para un enfoque más completo y generalizable de la cuantificación normalizada por

edad de los fenotipos de resonancia magnética a lo largo de toda la vida.

Un estudio de **R. A. I. Bethlehem** y colegas del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Cambridge, en Reino Unido, demuestra que estos avances convergentes ahora permiten la generación de gráficos cerebrales que (i) definen sólidamente los procesos normativos de cambio estratificado por sexo y relacionado con la edad en múltiples fenotipos derivados de la resonancia magnética; (ii) identifican hitos de crecimiento cerebral previamente no reportados; (iii) aumentan la sensibilidad para detectar efectos ambientales genéticos y de la vida temprana en la estructura del cerebro; y (iv) proporcionan tamaños de efecto estandarizados para cuantificar la atipicidad neuroanatómica de los escáneres cerebrales recopilados en múltiples trastornos clínicos.

Los autores británicos utilizaron un recurso abierto interactivo para comparar la morfología cerebral derivada de cualquier muestra de resonancia magnética (<http://www.brainchart.io/>), agregaron 123 984 resonancias magnéticas, en más de 100 estudios primarios, de 101 457 participantes humanos entre 115 días después de la concepción y 100 años de edad. Las métricas de resonancia magnética se cuantificaron mediante puntuaciones centiladas, en relación con trayectorias no lineales de cambios estructurales cerebrales y tasas de cambio a lo largo de la vida. Las cartas cerebrales identificaron hitos del desarrollo neurológico no informados previamente, mostraron una alta estabilidad de los individuos en las evaluaciones longitudinales y demostraron solidez a las diferencias técnicas y metodológicas entre los estudios primarios. Las puntuaciones centiles mostraron una mayor heredabilidad en comparación con los fenotipos de resonancia magnética no centilados, y proporcionaron una medida estandarizada de la estructura cerebral atípica que reveló patrones de variación neuroanatómica a través de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Las cartas cerebrales son un paso esencial hacia una cuantificación robusta de la variación individual comparada con trayectorias normativas en múltiples fenotipos de neuroimagen de uso común.

Fuente:

Bethlehem, R.A.I., Seidlitz, J., White, S.R. et al. Brain charts for the human lifespan. *Nature* 604, 525-533 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04554-y>



ATLAS TRANSCRIPTÓMICO CELULAR DEL PRIMATE NO HUMANO *MACACA FASCICULARIS*

La transcriptómica es esencial para entender la expresión de los genes. Las alteraciones transcriptómicas son responsables de diversas enfermedades.

Un obstáculo importante para la construcción de un atlas completo de células humanas es la obtención de una gama completa de muestras de "alta calidad" de suficiente tamaño. Dada su proximidad evolutiva, los primates no humanos (NHP) representan la alternativa más cercana a la humana. La generación de un atlas celular nhp (NHPCA) produciría un catálogo de características que podrían utilizarse para estudiar la fisiología humana, las enfermedades y el envejecimiento. También proporcionaría información sobre los mecanismos evolutivos que subyacen a la función corporal diferente entre los NHP y los humanos.

Los NHP comprenden un grupo amplio y diverso de especies con importantes diferencias ecológicas, dietéticas, locomotoras y de comportamiento. Debido a sus características, incluyendo un ciclo reproductivo más frecuente y una amplia disponibilidad, los macacos, en particular *Macaca fascicularis* (también conocido como cynomolgus, cangrejo o mono de cola larga), ahora se utilizan con fines de investigación en todo el mundo.

Un equipo de investigadores chinos de Shenzhen, liderados por **Lei Han** utilizaron tejidos adultos de *M. fascicularis* para generar el mayor conjunto de datos transcriptómicos de células NHP hasta el momento. Para facilitar la exploración de este recurso, crearon el sitio web de NHPCA, una base de datos abierta e interactiva (<https://db.cngb.org/nhpca/>).

Estos autores obtuvieron datos transcriptómicos de un total de 1 144 706 células/núcleos, con números que van desde 84 619 en el cerebelo hasta 2694 en la vagina; definieron 113 grupos celulares de todos los tejidos. Como promedio, detectaron 1445 genes y 2583 UMI por célula/núcleo. El número de células para cada uno de estos 113 tipos de células varió de 76 602 para las células granulares en el cerebelo a 21 para los oligodendrocitos en la glándula pineal. En total, identificaron 463 grupos de células en todos los tejidos.

El número de tipos de células principales detectadas fue aproximadamente comparable en tres especies (111 en monos, 110 en ratones y 106 en humanos), pero con diferencias en las proporciones. Por ejemplo, más del 80% de las células hepáticas detectadas en monos correspondían a hepatocitos, en línea con la proporción normal del 60-80% en este tejido, pero solo el 3% y el 6.7% de las células correspondientes eran hepatocitos en hígado humano y de ratón, respectivamente.

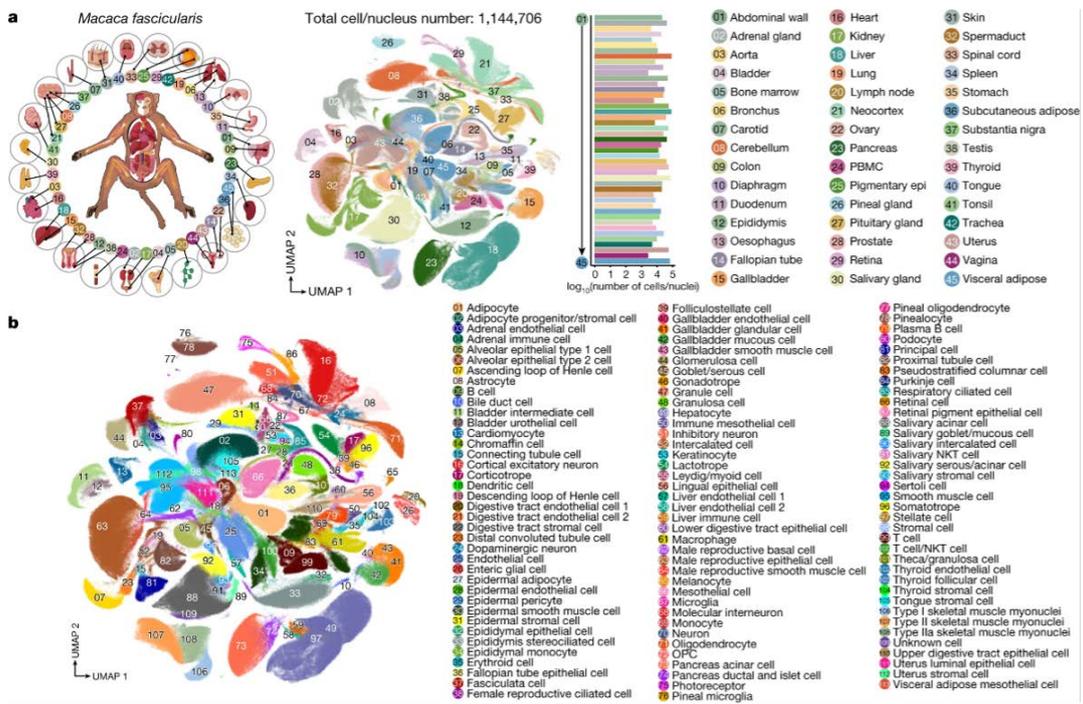
Evaluaron el efecto potencial de la variación genética relacionada con rasgos humanos complejos y enfermedades en tipos específicos de células del cuerpo de mono mediante la aplicación de un gran panel de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y vincularon polimorfismos humanos de un solo nucleótido de 163 GWAS tomados del Biobanco del Reino Unido (https://nealelab.github.io/UKBB_Idsc/downloads.html) a coordenadas ortológicas en el transcriptoma del mono para calcular el enriquecimiento de rasgos a través de los genes expresados en cada grupo celular. Como tendencia

general, observaron una heredabilidad enriquecida para rasgos neurológicos como la esquizofrenia y la depresión en grupos correspondientes a las células neuronales. Los rasgos de enfermedad de Alzheimer se enriquecieron en células inmunes, en línea con el conocimiento de que la disfunción inmune contribuye a la patogénesis de esta enfermedad. También observaron enriquecimiento de rasgos inmunológicos relacionados (recuento de linfocitos, recuento de monocitos y rasgos relacionados con trastornos inmunes) en células mieloides y linfocitos B y T. Del mismo modo, los rasgos relacionados con la sangre se enriquecieron en células eritroides. En particular, observaron enriquecimiento para rasgos como el "índice de masa corporal" o la "relación cintura-cadera" en las células epiteliales del tracto digestivo inferior y las células somatotropas de la glándula pituitaria. Del mismo modo, los rasgos relacionados con la diabetes tipo 2 y el colesterol mostraron no solo la asociación esperada con células pancreáticas (células acinares, ductales y de los islotes) y hepatocitos, sino también asociaciones con varias poblaciones de células renales. También observaron enriquecimiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, que a menudo se presenta con anomalías motoras, en los mionúcleos del músculo esquelético tipo II además de las células neurales. Para evaluar las diferencias en la especificidad de las células diana entre especies, compararon un panel seleccionado de rasgos GWAS con tipos de células dentro del neocórtex, corazón y riñón en ratones, humanos y mono. Los rasgos neurológicos y neuropatológicos estaban más fuertemente vinculados a las neuronas en humanos y monos que a las de ratones. En particular, la migraña tuvo una puntuación más alta en las neuronas excitadoras humanas y monos que en los ratones, pero fue más altamente enriquecida en las células intercaladas renales de estas dos especies.

También generaron un mapa de correlación de genes mutantes específicos causantes de enfermedades humanas. Los genes relacionados con la retinosis pigmentaria se expresaron específicamente en fotorreceptores de mono, mientras que los genes relacionados con la porfiria se asociaron con eritroblastos. Algunos genes se vinculan a diferentes tipos de células en monos y humanos. Por ejemplo, la ataxia espinocerebelosa causada por mutaciones en *PLEKHG4* y la ataxia telangiectasia causadas por mutaciones en *ATM* se enriquecen en astrocitos y oligodendrocitos, respectivamente, en humanos, mientras que se enriquecieron en distintos tipos de neuronas inhibitorias en monos y ratones.

Este tipo de atlas con la correspondiente ayuda bioinformática ayudará a entender con mayor precisión las bases moleculares de muchas enfermedades.

Creación del mapa transcriptómico celular del primate *Macaca fascicularis*



Fuente:

Han, L., Wei, X., Liu, C. et al. Cell transcriptomic atlas of the non-human primate *Macaca fascicularis*. Nature 604, 723–731 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04587-3>.



LA ACUMULACIÓN DE MUTACIONES SOMÁTICAS MARCA LA ESPERANZA DE VIDA

Las mutaciones somáticas se acumulan en las células sanas a lo largo de la vida. Sustentan el desarrollo del cáncer y, durante décadas, se ha especulado que contribuyen al envejecimiento. El estudio directo de las mutaciones somáticas en tejidos normales ha sido un desafío debido a la dificultad de detectar mutaciones presentes en células individuales o pequeños clones en un tejido. Sólo los desarrollos tecnológicos recientes, como la expansión *in vitro* de células individuales en colonias, la microdissección de unidades histológicas, la secuenciación unicelular o la secuenciación unimol, están empezando a posibilitar el estudio de la mutación somática en tejidos normales.

En los últimos años, los estudios en humanos han comenzado a proporcionar una comprensión detallada de las tasas de mutación somática y la contribución de los procesos mutacionales endógenos y exógenos en los tejidos normales. Estos estudios también están revelando cómo, a medida que envejecemos, algunos tejidos humanos son colonizados por células mutantes que contienen mutaciones impulsoras del cáncer, y cómo esta composición clonal cambia con la edad y la enfermedad.

Una hipótesis de décadas sobre la evolución de las tasas de mutación somática se refiere a la relación entre la masa corporal y el riesgo de cáncer. Algunos modelos predicen que el riesgo de cáncer debería aumentar proporcionalmente al número de células en riesgo de transformación. Sin embargo, no parece haber correlación entre la masa corporal y el riesgo de cáncer entre las especies. Esta observación,

conocida como paradoja de Peto, sugiere que es probable que la evolución de tamaños corporales más grandes requiera la evolución de mecanismos de supresión del cáncer más fuertes. Se desconoce si la reducción evolutiva del riesgo de cáncer entre especies se logra en parte mediante una reducción de las tasas de mutación somática.

Una segunda hipótesis sobre la evolución de las tasas de mutación somática se relaciona con el papel propuesto de las mutaciones somáticas en el envejecimiento. Se ha propuesto que múltiples formas de daño molecular, incluidas las mutaciones somáticas, el desgaste de los telómeros, la deriva epigenética y la pérdida de proteostasis, contribuyen al envejecimiento, pero sus funciones causales y contribuciones relativas siguen siendo objeto de debate. La teoría evolutiva predice que las especies desarrollarán mecanismos de protección o reparación contra el daño potencialmente mortal para minimizar la muerte por causas intrínsecas, pero esa selección es demasiado débil para retrasar el envejecimiento mucho más allá de la esperanza de vida típica de un organismo en la naturaleza. Si las mutaciones somáticas contribuyen al envejecimiento, la teoría predice que las tasas de mutación somática pueden correlacionarse inversamente con la esperanza de vida en todas las especies. Esta predicción ha permanecido en gran medida sin probar debido a la dificultad de medir las tasas de mutación somática en todas las especies.

Los análisis comparativos pueden arrojar luz sobre la diversidad de la mutagénesis entre especies, y sobre hipótesis sobre la evolución de las tasas de mutación somática y su papel en el cáncer y el envejecimiento. Esta es la labor que acometieron **Alex Cagan** y colegas, del *Wellcome Sanger Institute* del Reino Unido en Hinxton. Secuenciaron el genoma completo de 208 criptas intestinales de 56 individuos para estudiar el panorama de la mutación somática en 16 especies de mamíferos y encontraron que la mutagénesis somática estaba dominada por procesos mutacionales aparentemente endógenos en todas las especies, incluida la desaminación de 5-metilcitosina y el daño oxidativo. Con algunas diferencias, las firmas mutacionales en otras especies se asemejaron a las descritas en humanos, aunque la contribución relativa de cada firma varió entre especies. En particular, la tasa de mutación somática por año varió mucho entre las especies y exhibió una fuerte relación inversa con la vida útil de la especie, sin que ningún otro rasgo de la historia individual estudiado muestre una asociación comparable. A pesar de las historias individual, muy diferentes entre especies, incluida la variación de alrededor de 30 veces en la vida útil y alrededor de 40 000 veces en la masa corporal, la carga de mutación somática al final de la vida útil varió solo por un factor de alrededor de 3. Mientras que procesos mutacionales similares operan en todas las especies estudiadas, la tasa de mutación por genoma por año varía ampliamente. En las 15 especies con información de edad, las tasas de sustitución por genoma varían de 47 sustituciones por año en humanos a 796 sustituciones por año en ratones, y tasas de indel de 2.5 a 158 indels por año, respectivamente.

Estos datos revelan procesos mutacionales comunes en los mamíferos, y sugieren que las tasas de mutación somática están limitadas evolutivamente y pueden ser un factor que contribuye al envejecimiento y a la longevidad de especie.

Fuente:

Cagan, A., Baez-Ortega, A., Brzowska, N. et al. Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals. *Nature* 604, 517-524 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04618-z>.



SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS CON TECNOLOGÍA ARN

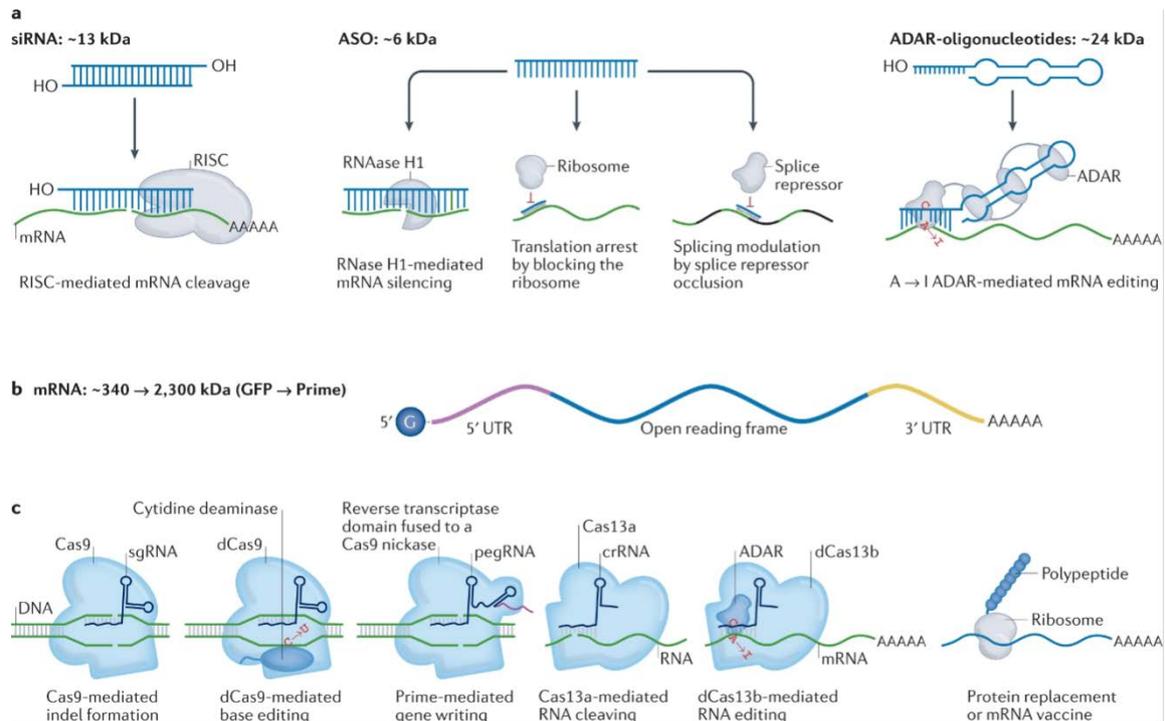
Las terapias de ARN pueden manipular la expresión génica o producir proteínas terapéuticas, lo que hace que estos medicamentos sean adecuados para patologías con objetivos genéticos establecidos, incluidas enfermedades infecciosas, cánceres, enfermedades inmunes y trastornos mendelianos (incluidos los trastornos neurológicos). Además, la capacidad de secuenciar cientos de miles de genomas, analizar la expresión génica a nivel de una sola célula y manipular genes con nucleasas programables está impulsando el descubrimiento de nuevos objetivos para las terapias génicas. Sin embargo, la capacidad de manipular estos objetivos, especialmente el ADN no codificante y el 85% del genoma que podría ser intransigente utilizando moléculas pequeñas, se ve disminuida sin la capacidad de administrar ARN terapéutico a las células enfermas. El ARN terapéutico se refiere a los oligonucleótidos antisentido (ASO), como los *gapmers*, que contienen nucleótidos de ADN flanqueados por ARN, los ARN de interferencia pequeños (siRNA) o los ARN grandes, como el ARN mensajero (ARNm). Estas terapias de ARN actúan dirigiéndose al ARN o las proteínas, codificando proteínas ausentes o defectuosas, o mediando la edición de ADN o ARN. Independientemente de su mecanismo terapéutico de acción, el gran tamaño de algunos ARN terapéuticos, como los ARNm, su carga aniónica y su susceptibilidad a las ARN presentes tanto en el torrente sanguíneo como en los tejidos dificultan que el ARN terapéutico ingrese a las células de manera eficiente y funcione por sí solo.

Para superar las barreras a la penetración segura y efectiva de ARN, los científicos han desarrollado sistemas de administración basados en vectores

virales y no virales que protegen el ARN de la degradación, maximizan la penetración a las células objetivo y minimizan la exposición a las células fuera del objetivo. Las terapias génicas virales han generado lecturas clínicas exitosas, pero la efectividad de estos enfoques puede verse limitada por la inmunidad preexistente, la inmunogenicidad inducida por virus, la integración genómica no deseada, las restricciones de tamaño de la carga útil, la incapacidad de volver a dosificar, las complicaciones involucradas en la ampliación y la costosa producción de vectores. Aunque los científicos están superando algunas de estas limitaciones, han impulsado la búsqueda de vehículos alternativos de administración de fármacos. Los avances simultáneos en el desarrollo de materiales sintéticos que encapsulan el ARN, como polímeros, lípidos y nanopartículas lipídicas (LNP), han vigorizado la investigación en sistemas de administración no virales, lo que ha llevado a la aprobación por parte de la FDA de conjugados de N-acetilgalactosamina (GalNAc)-siRNA administrados por vía subcutánea que se dirigen a los hepatocitos, medicamentos de siRNA basados en LNP administrados por vía intravenosa que se dirigen a los hepatocitos, y autorización de uso de emergencia (EUA) y aprobación de la FDA para vacunas contra la COVID-19 de ARNm basadas en LNP administradas por vía intramuscular. Estas aprobaciones sugieren que una mejor administración a los tejidos no hepáticos, así como la administración local al sistema nervioso central, los ojos y el oído, podrían dar lugar a nuevos medicamentos. Los sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas también pueden ser útiles para la administración de ADN no viral.

En la última década, los datos preclínicos y clínicos han sugerido el potencial de las terapias de ARN para tratar la enfermedad. Sin embargo, para alcanzar plenamente su potencial, se necesitan varios avances. Un avance será comprender cómo interactúan las cargas útiles de ARN con los vehículos de penetración y cómo estas interacciones afectan la orientación y la tolerabilidad. Por ejemplo, la evidencia emergente sugiere que el tropismo de nanopartículas puede cambiar con la carga útil de ARN. Este efecto puede ser causado por cambios en la nanopartícula y, por lo tanto, en las biomoléculas con las que interactúa en el cuerpo. Alternativamente, el tropismo dependiente de la carga útil puede verse afectado por el estado celular, ya que una célula que está optimizada para la producción de ARNm exógeno podría no estar optimizada para el silenciamiento de ARNm basado en siRNA. Del mismo modo, aunque se sabe que las interacciones de LNP con ApoE impulsan la administración hepática, sigue siendo necesario identificar mecanismos de tráfico que promuevan la entrega a tejidos extrahepáticos; es factible que el tráfico de enfermedades específicas pueda explotarse para mejorar la entrega extrahepática. Un enfoque potencial es utilizar sistemas naturales como PEG10, que empaqueta ARNm en células humanas o vesículas extracelulares. Otro avance relacionado es la necesidad de comprender cómo las modificaciones químicas realizadas en la carga útil del ARN influyen en la estabilidad del ARN, evitando los efectos intracelulares fuera del objetivo, como la unión basada en la complementariedad parcial, o la activación del sistema inmune innato. Por ejemplo, *CureVac* informó recientemente que su vacuna de ARNm, que utiliza ARNm sin modificar, no proporcionó una protección sólida contra COVID-19. Los programas de ARNm no modificados liderados por *Translate Bio* también han sido ineficaces cuando se nebulizan para tratar la fibrosis quística o se administran sistémicamente para tratar la deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Estos hallazgos, junto con la evidencia de que los patrones

de modificación química aumentan la eficacia del siRNA y ASO y que las regiones no traducidas del ARNm pueden diseñarse para mejorar o la actividad específica del tipo celular, sugieren que las cargas útiles de ARNm pueden mejorarse en futuras terapias. Finalmente, necesitamos una mejor comprensión de cómo la eficacia y la tolerabilidad en modelos animales más pequeños (como ratones y ratas) predicen la eficacia y la tolerabilidad en primates no humanos y humanos. Dados los principales problemas éticos con la prueba de muchos sistemas potenciales de administración de fármacos en primates no humanos, un avance clave sería la identificación de modelos animales más pequeños que sean predictivos máximos de la penetración en primates no humanos.

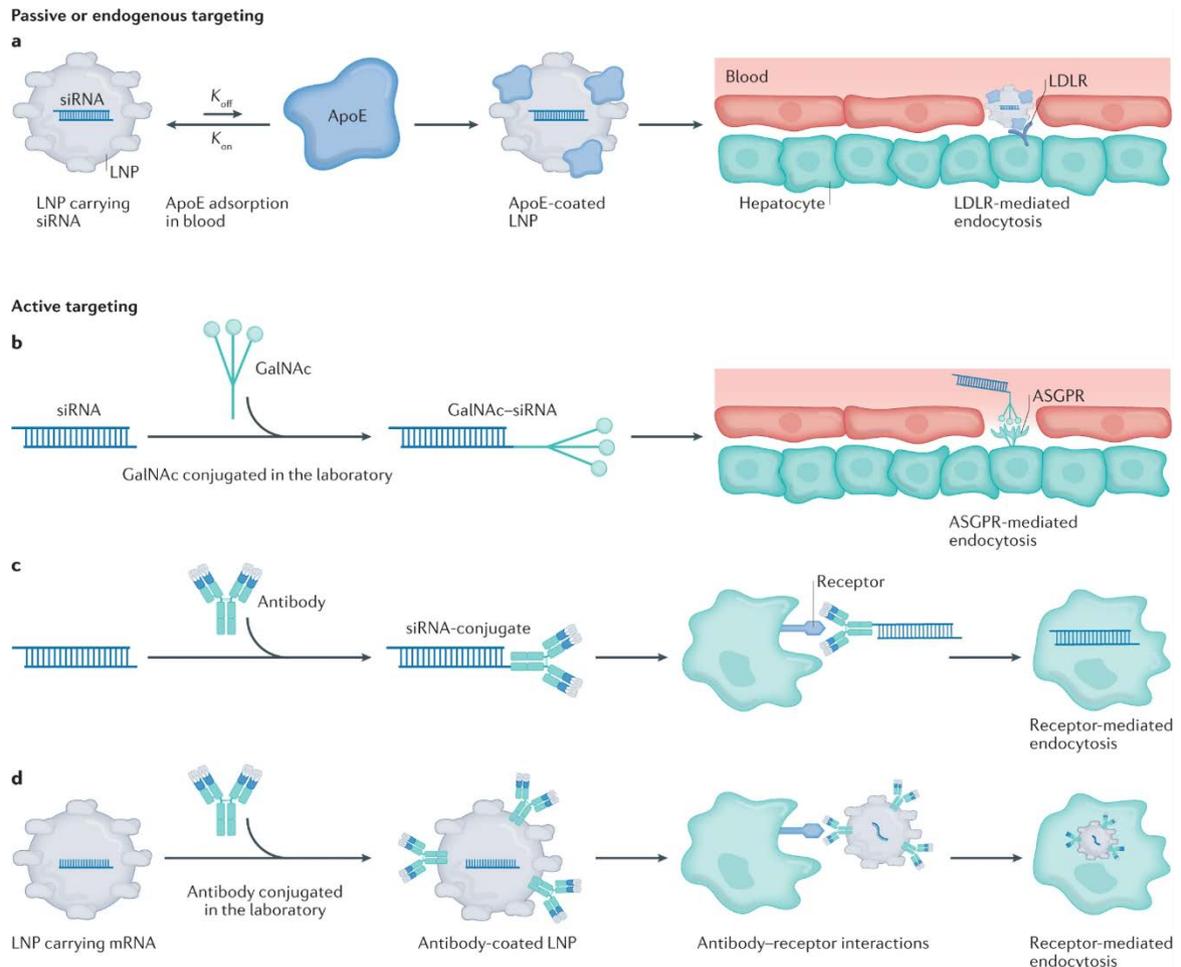


Una clase de terapia de ARN requiere la administración de pequeñas moléculas de ARN. Los ARN interferentes pequeños (siRNAs) pueden reducir la expresión génica a través de la degradación del ARNm mediada por el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), los oligonucleótidos antisentido (ASO) pueden alterar las isoformas al unirse a los sitios de empalme, y la adenosina desaminasa que actúa sobre los ASO de ARN (ADAR-oligonucleótidos) puede editar el ARN. En los tres casos, estos pequeños ARN se pueden diseñar con modificaciones químicas específicas del sitio utilizando síntesis en fase sólida y se pueden administrar utilizando nanopartículas o sistemas de administración conjugados.

Una segunda clase de terapias de ARN requiere la administración de moléculas grandes de ARN. El ARNm transcrito in vitro consiste en una tapa de 5', 5'y 3' regiones no traducidas (UTR), un marco de lectura abierto que codifica antígenos y una cola poli(A) de 3'.

Las cargas útiles de ARNm pueden codificar nucleasas que median la edición de ADN o ARN. El ARNm también se puede usar para reemplazar proteínas disfuncionales o codificar antígenos que confieren inmunidad a largo plazo a un patógeno, como el SARS-CoV-2. Los ARNm se transcriben in vitro y, por lo tanto, actualmente no se pueden realizar con modificaciones químicas específicas del sitio.

La molécula azul representa la proteína codificada por el ARNm. Cas, proteína asociada a CRISPR; CRRNA: ARN CRISPR; dCas9, Cas9 muerto; GFP: proteína verde fluorescente; pegRNA, ARN guía de edición primaria; sgRNA; ARN de guía única.



Sistemas de liberación. Los vehículos de entrega pueden llegar a las células deseadas utilizando la orientación pasiva o endógena (parte a), lo que conduce a la adsorción de biomoléculas séricas en el exterior de la nanopartícula lipídica (LNP) en el torrente sanguíneo.

La lipoproteína sérica ApoE se une a los LNP, lo que lleva a la entrega a través del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) expresado en los hepatocitos. La orientación activa emplea un ligando directamente conjugado a un ácido nucleico (parte b), un anticuerpo directamente conjugado a un ácido nucleico (parte c) o un ligando o anticuerpo conjugado a una nanopartícula para dirigirse a un receptor expresado en la célula (parte d). ASGPR, receptor de asialoglicoproteína; GalNAc, N-acetilgalactosamina. ApoE, apolipoproteína E.

Fuente:

Paunovska, K., Loughrey, D. & Dahlman, J.E. Drug delivery systems for RNA therapeutics. *Nat Rev Genet* 23, 265–280 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41576-021-00439-4>.



NUEVOS FACTORES QUE INFLUENCIAN LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante que afecta aproximadamente a uno de cada 8000 individuos. La pérdida neuronal en el cerebro conduce a un trastorno progresivo del movimiento junto con un deterioro neuropsiquiátrico y cognitivo funcionalmente debilitante. No existe un tratamiento modificador de la enfermedad, y la muerte prematura generalmente ocurre de 10 a 30 años después del inicio de los síntomas.

La EH es causada por un triplete de repetición CAG expandido de al menos 36 trinucleótidos en el gen HTT. Los triplete repetidos de CAG hereditarios más largos se asocian con un inicio más temprano de los síntomas motores, pero representan solo ~ 50% de la variación observada. Aproximadamente el 40% de la edad residual de inicio de los síntomas motores es hereditaria, lo que impulsa estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) que han identificado modificadores del curso de la enfermedad. Los modificadores genéticos más recientes de EH (GeM-HD) GWAS identificaron 21 señales independientes en 14 *loci* genómicos después de tener en cuenta la longitud de repetición CAG. El *locus* más significativo, en el cromosoma 15, incluye FAN1, que codifica una exo/endonucleasa 5' específica de la estructura involucrada en la reparación de la reticulación intercadena (ICL). Los genes candidatos en otros *loci* incluyen MSH3, MLH1, PMS1 y LIG1, los cuales participan en la reparación del ADN. Además, la longitud CAG pura de la repetición patógena HTT, en lugar de la longitud de la poliglutamina codificada, se asocia más fuertemente con el inicio de los síntomas motores. Una hipótesis prevalente

postula que la expansión somática (no germinal) de la repetición patógena CAG en neuronas cerebrales susceptibles impulsa la aparición de síntomas. Las mayores expansiones somáticas se observan en las neuronas estriatales que degeneran más temprano en la EH tanto en el cerebro humano como en los modelos de HD de ratón, y el tamaño de las expansiones en la corteza de la EH humana *post mortem* se correlaciona con la edad de inicio motor. En modelos HD de ratón, el *knockout* de Msh3, Mlh1 o Mlh3 anula las expansiones somáticas de la repetición CAG, mientras que el *knockout* de Fan1 aumenta las expansiones, de acuerdo con las direcciones de efecto predichas por la genética humana.

Los GWAS pueden identificar la variación genética común asociada con una enfermedad o rasgo. Sin embargo, comprender los mecanismos patogénicos a través de variantes comunes es difícil: más del 90% de las señales GWAS no son codificantes y en su mayoría indexan cambios en la expresión génica. El efecto combinado de todos los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de GWAS generalmente representa un máximo de dos tercios de la heredabilidad de los rasgos, con SNP significativos para todo el genoma que contribuyen con un pequeño porcentaje. Parte de la heredabilidad que falta se debe a variantes de codificación raras, dañinas y no sinónimas de mayor tamaño de efecto que no son bien capturadas por GWAS. La identificación de tales variantes ha permitido conocer directamente la patogénesis molecular en enfermedades como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica.

Branduff McAllister y colaboradores, de la División de Medicina Psicológica y Neurociencias Clínicas de la Universidad de Cardiff, en Reino Unido, secuenciaron los exomas de 683 pacientes con EH con extremos de fenotipo en relación con la longitud de repetición CAG e identificaron modificadores raros de la variante codificante de la enfermedad. Entre otras cosas, descubrieron variantes de codificación dañinas en genes modificadores candidatos, identificados en estudios previos de asociación de todo el genoma, asociados con el inicio o la gravedad de la EH. Las variantes en FAN1 se agruparon en sus dominios de unión al ADN y nucleasa y se asociaron predominantemente con la EH de inicio temprano. Las actividades de las nucleasas de las variantes purificadas *in vitro* se correlacionaron con la edad residual al inicio motor de la EH. La mutación endógena de FAN1 a una forma inactiva de nucleasa en un modelo de células madre pluripotentes inducidas de EH condujo a tasas de expansión de CAG similares a las observadas con *knockout* completo de FAN1. Estos datos indican que la actividad de la nucleasa FAN1 desacelera la expansión de la repetición somática y, por lo tanto, influye en la aparición de los síntomas motores en la EH.

Fuente:

McAllister, B., Donaldson, J., Binda, C.S. et al. Exome sequencing of individuals with Huntington's disease implicates FAN1 nuclease activity in slowing CAG expansion and disease onset. *Nat Neurosci* 25, 446-457 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01033-5>



ROL DE LAS CÉLULAS GLIALES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A pesar del desarrollo de tratamientos potencialmente efectivos para la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente, se ha logrado un progreso limitado en el tratamiento de la EM progresiva primaria o secundaria progresiva, que conducen a la pérdida de oligodendrocitos y neuronas y axones, y a la acumulación irreversible de discapacidad. La neuroinflamación es fundamental para todas las formas de EM. Las terapias efectivas actuales para la EM remitente-recurrente se dirigen al sistema inmunitario periférico; estos tratamientos, sin embargo, han fracasado repetidamente en la EM progresiva. Por lo tanto, se requiere una mayor comprensión de la inflamación impulsada por las células residentes en el SNC, incluidos los astrocitos y la microglía, para identificar nuevas oportunidades terapéuticas potenciales. Los avances en imágenes, análisis de biomarcadores y genómica sugieren que la microglía y los astrocitos tienen un papel central en el proceso progresivo de la enfermedad.

Algunos aspectos esenciales a considerar en la EM son los siguientes: (i) Los mecanismos inmunes de la esclerosis múltiple progresiva involucran predominantemente células que residen en el SNC, leptomeninges o líquido cefalorraquídeo, mientras que las recaídas de EM son impulsadas por la infiltración transitoria de células inmunes periféricas; (ii) Las contribuciones de la microglía y los astrocitos, células gliales residentes del parénquima del SNC, a la lesión y reparación de los tejidos reflejan su estado dinámico de activación; (iii) En la EM, las células gliales se activan a través del SNC, incluyendo lesiones de materia blanca en expansión, materia gris cortical superficial, materia gris profunda periventricular y

la médula espinal; (iv) Los estados de activación de las células gliales reflejan las respuestas al entorno local (por ejemplo, neuronas lesionadas y glía vecina) y al entorno externo (por ejemplo, virus y productos del microbioma); (v) Los marcadores clínicamente aplicables de activación de las células gliales incluyen imágenes (MRI y PET) y bioensayos (proteínas relacionadas con el tipo celular, microARN y exosomas); y (vi) Las terapias actuales que afectan la función glial modulan en gran medida las vías de transducción de señales; las direcciones futuras incluyen la reprogramación genética y/o el reemplazo endógeno de células.

Fuente:

Healy, L.M., Stratton, J.A., Kuhlmann, T. et al. The role of glial cells in multiple sclerosis disease progression. *Nat Rev Neurol* 18, 237-248 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00624-x>.



MUTACIONES EN TLR7 RESPONSABLES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra moléculas nucleares, citoplasmáticas y de la superficie celular que trascienden los límites específicos de los órganos. La deposición tisular de anticuerpos o complejos inmunes induce inflamación y posterior lesión de múltiples órganos y finalmente resulta en manifestaciones clínicas de LES, incluyendo glomerulonefritis, dermatitis, trombosis, vasculitis, convulsiones y artritis. El LES presenta un importante componente genético, con participación de múltiples genes en diferentes formas de LES: PTPN22 (1p13.2), FCGR2A (1q23.3), FCGR2B (1q23.3), CTLA4 (2q33.2), TREX1 (3p21.31), DNASE1 (16p13.3).

Aunque el LES es generalmente una enfermedad autoinmune poligénica, el descubrimiento de casos de lupus monogénico y variantes patógenas raras ha proporcionado información importante sobre los mecanismos de la enfermedad, incluidas las funciones del complemento, los interferones tipo I y la supervivencia de las células B. Existen evidencias de que los pacientes con LES muestran fenotipos que son consistentes con el aumento de la señalización TLR7 asociada con células B doble negativas IgD-CD27⁻ elevadas y, más específicamente, el subconjunto CXCR5⁻CD11c⁺ (también conocido como células B DN2 o células B asociadas a la edad (ABC)) en la sangre, y la acumulación excesiva de células T auxiliares extrafoliculares. Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado polimorfismos comunes en o cerca de *TLR7* que se segregan con LES. En ratones, el aumento de la

señalización de *TLR7* debido a la duplicación del *locus de Yaa* que codifica *TLR7* o a la expresión transgénica de *TLR7* exagera la autoinmunidad y la delección de *TLR7* previene o mejora la enfermedad en otros modelos de LES. A pesar de este creciente vínculo entre *TLR7* y la patogénesis del lupus, hasta la fecha no se habían notificado casos de LES humano debido a las variantes de *TLR7*. También hay pruebas contradictorias sobre cómo la sobreexpresión de *TLR7* causa autoinmunidad, en particular, los roles relativos de los centros germinales espontáneos (GC) impulsados por *TLR7* versus el papel de las células B doble negativas impulsadas por *TLR7*; se ha propuesto que estos últimos se originan extrafolicularmente y son patógenos en el lupus. La mayoría de los modelos de lupus de ratón en los que *TLR7* tiene un papel en la patogenicidad muestran una mayor formación de GC y células T foliculares auxiliares (TFH) y se ha propuesto que *TLR7* impulsa AGC enriquecidos en células B autorreactivas.

TLR7 y *TLR8* detectan selectivamente un subconjunto de secuencias de ARN. Sobre la base de un conocimiento reciente de cómo *TLR8* detecta los productos de degradación de ARN para desencadenar la señalización, se cree que un sitio de reconocimiento de ligandos en *TLR7* se une a guanosina o monofosfato de guanosina (cGMP) de ciclofosfato 2',3', derivado de la degradación de GTP10, que se sinergiza con ARN rico en uridina, que se une a un segundo sitio.

Grant J. Brown, del *Centre for Personalised Immunology*, del *Department of Immunology and Infectious Disease*, *John Curtin School of*

Medical Research, Australian National University, en Canberra, y colegas describieron el LES humano causado por una variante *tlr7* de ganancia de función. TLR7 es un sensor de ARN viral y se une a la guanosina. Se identificó una variante *de novo*, sin sentido no descrita previamente TLR7Y264H en un niño con lupus grave y variantes adicionales en otros pacientes con lupus. La variante TLR7Y264H aumentó selectivamente la detección de guanosina y 2',3'-cGMP, y fue suficiente para causar lupus cuando se introdujo en ratones. Los autores australianos demostraron que la señalización mejorada de TLR7 impulsa la supervivencia aberrante de las células B activadas por el receptor de células B (BCR) y, de manera intrínseca a las células, la acumulación de células B asociadas a la edad CD11c + y células B del centro germinal. Las células T auxiliares foliculares y extrafoliculares también aumentaron, pero estos fenotipos fueron celulares extrínsecos. La deficiencia de MyD88 (una proteína adaptadora de TLR7) reestableció la autoinmunidad, la supervivencia aberrante de las células B y todos los fenotipos celulares y serológicos. A pesar de la prominente formación espontánea del centro germinal en ratones Tlr7Y264H, la autoinmunidad no mejoró por la deficiencia del centro germinal, lo que sugiere un origen extrafolicular de las células B patógenas. Este estudio muestra la importancia de TLR7 y los autoligandos que contienen guanosina para la patogénesis del lupus humano, lo que allana el camino para la inhibición terapéutica de TLR7 o MyD88.

Los autores describen la acción de una variante *de novo* TLR7 de ganancia de función de un solo residuo (GOF) que aumenta la afinidad de TLR7 por la guanosina y cGMP, causando una mayor activación de TLR7 y LES de inicio en la infancia. Los investigadores secuenciaron el genoma completo de una niña española que fue diagnosticada con LES a la edad de 7 años. Primero presentó trombocitopenia autoinmune refractaria y tenía anticuerpos antinucleares (ANA) elevados e hipocomplementemia. Luego desarrolló artralgias inflamatorias, síntomas constitucionales, episodios intermitentes de hemicorea, y tuvo insuficiencia mitral leve y afectación renal después del ingreso por una crisis hipertensiva. El análisis bioinformático reveló una variante de sentido erróneo *TLR7* p.Tyr264His (Y264H) *de novo*, que se predijo que sería perjudicial. Esta variante no estaba presente en las bases de datos de variación normal del genoma humano. El examen de los archivos BAM junto con el análisis de paternidad confirmó que la mutación se produjo *de novo*. El residuo de tirosina mutado

se encuentra en la octava repetición rica en leucina de TLR725, dentro de la parte endosomal del receptor y está altamente conservado en todas las especies, incluido el pez cebra. Análisis adicionales para variantes raras en 22 genes que pueden causar LES humano cuando mutan revelaron una variante heterocigota en *RNASEH2B*, p.Ala177Thr, que, cuando es homocigota, causa SLE26.

Fuente:

Brown, G.J., Cañete, P.F., Wang, H. et al. TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. *Nature* (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04642-z>

02

**ARTÍCULOS
DIVULGATIVOS**



VITAMINA D Y CEREBRO (PARTE IV)

LOLA CORZO, SUSANA RODRÍGUEZ

Laboratorio de Bioquímica Clínica. Centro de Investigación Biomédica
EuroEspes. 15165-Bergondo, La Coruña. España.

ESTUDIO EUROESPES: VITAMINA D EN DEMENCIA Y ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

Tras una revisión sobre las nuevas perspectivas de la vitamina D publicada en Gen-T (2015) (1), nuestro equipo ha realizado un estudio sobre la vitamina D en alteraciones psiquiátricas y demencia. Los resultados han sido presentados en el 13º Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica (WFSBP). No encontramos diferencias significativas en los niveles en suero de 25-hidroxivitamina D [25-(OH)D] entre el grupo control y 3 grupos de pacientes que presentaban ansiedad, depresión y demencia-deterioro cognitivo leve (Tabla 2; Figura 1). Nuestro primer objetivo fue evaluar las posibles diferencias de 25(OH)D entre los grupos. El segundo fue evaluar la relación entre los niveles de 25(OH)D y varios biomarcadores seleccionados de metabolismo óseo. Para ello, se analizaron los niveles séricos de 25(OH) D, intacta parathormona (I-PTH), calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina ósea (BAP) y desoxipiridinolinas (DPD) en orina en los sujetos de control (n = 35; edad: 58.34 ± 14.50 años; relación mujer/varón: 27/8), pacientes

con deterioro cognitivo leve o demencia (n = 12; edad: 71.2 ± 8,5 años; relación mujer/varón: 9/3), ansiedad (n = 13; edad: 53.2 ± 15.8 años; relación mujer/varón: 11/2) y depresión (n = 13; edad: 60.1 ± 10.9 años; relación mujer/varón: 8/5) (Tabla 3). No observamos diferencias en los niveles de I-PTH, Ca, P, BAP y DPD entre las diferentes patologías y el grupo control (Tabla 4). Las concentraciones séricas de 25(OH)D estaban positivamente correlacionadas con BAP y P y negativamente asociadas a la I-PTH (Figura 2), independientemente del diagnóstico. En todos los grupos los niveles de 25(OH)D demostraron un estado de vitamina D insuficiente.

Según nuestros datos, los niveles séricos bajos de 25(OH)D se observan en toda la muestra y no parecen estar relacionados con la ansiedad, depresión o deterioro cognitivo. Posteriores estudios en una muestra más extensa son necesarios para confirmar estos resultados.

Tabla 2. Niveles de 25-Hidroxivitamina D en demencia y enfermedades psiquiátricas frente grupo control

Serum 25-Hydroxyvitamin D levels								
ng/ml	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
CONTROL	35	25.0066	10.69948	1.80854	21.3312	28.6820	10.00	55.60
MDI-DEMENTIA	12	27.1642	8.93337	2.57884	21.4882	32.8402	13.00	41.91
DEPRESSION	13	26.3046	6.86184	26.3046	6.86184	26.3046	6.86184	26.3046
ANXIETY	13	25.4592	10.37199	25.4592	10.37199	25.4592	10.37199	25.4592

Figura 1. Niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D en diferentes grupos diagnósticos.

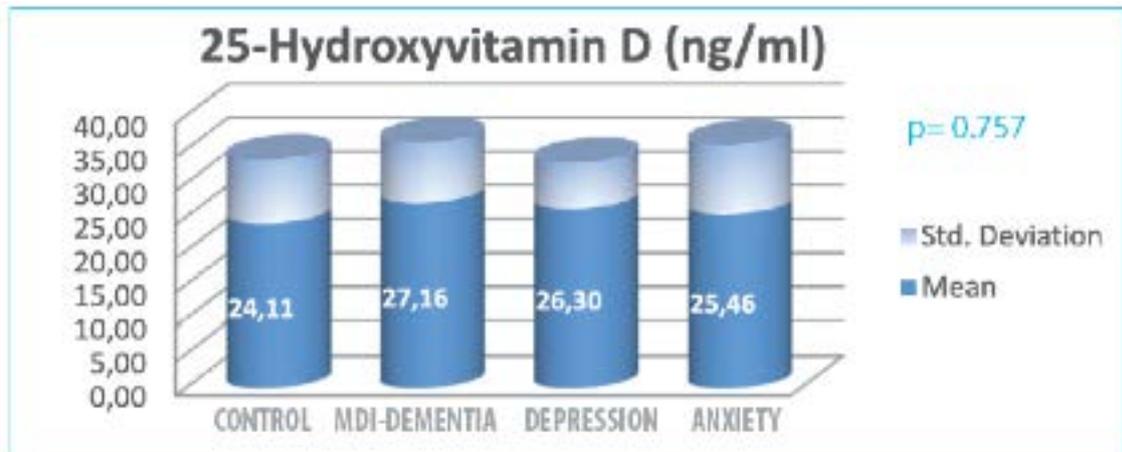


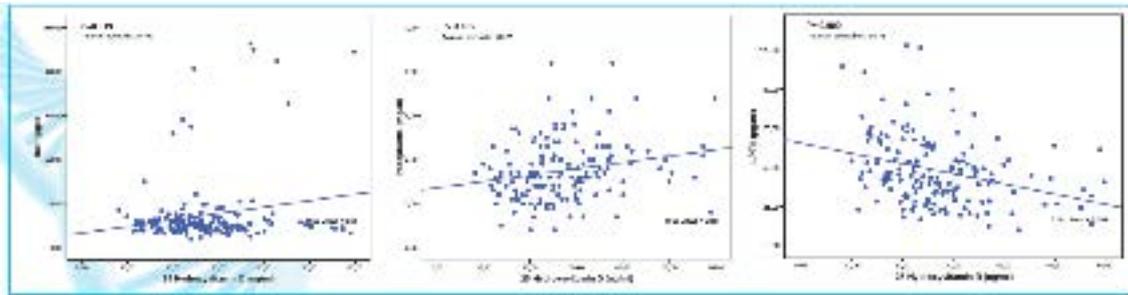
Tabla 3. Datos demográficos.

PATIENT DATA					
Diagnostic groups	N	Age (years)		Females	Males
		Mean	Std. Deviation		
CONTROL	35	58.3429	14.50749	27 (77.1 %)	8 (22.8 %)
MDI-DEMENTIA	12	71.2500	8.52936	3 (25.0 %)	9 (75.0 %)
DEPRESSION	13	60.0769	10.95796	8 (61.5 %)	5 (38.5 %)
ANXIETY	13	53.2308	15.76470	11 (84.6 %)	2 (15.4 %)

Tabla 4. Concentraciones medias de biomarcadores óseos según grupos diagnósticos.

	N	Calcium		Phosphorous		Magnesium		BAP		I-PTH		DPD	
		mg/dl		mg/dl		mg/dl		pg/l		pg/ml		nmol DPD/nM creatinine	
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation
CONTROL	35	9,4403	,8257	3,5743	0,1283	3,3340	0,1412	10,6754	3,08190	48,8296	21,82089	5,3237	1,67134
MDI-DEMENTIA	12	9,1584	,79674	4,7151	0,1664	3,1691	0,1848	11,4178	2,8809	49,5249	28,15734	6,0240	2,18868
DEPRESSION	13	9,3285	,55289	3,7323	0,0743	3,2231	0,1204	9,5136	3,00137	44,9728	14,07835	4,0031	1,52258
ANXIETY	13	9,1769	,31239	3,7328	0,0264	3,2788	0,1787	8,6892	2,94032	52,0030	25,32191	5,0592	1,54228

Figura 2. Correlaciones entre los niveles de 25-Hidroxivitamina D y biomarcadores óseos.



CONCLUSIÓN FINAL

Numerosos estudios demuestran una fuerte conexión entre bajos niveles de vitamina D y enfermedades neurológicas, pero se conoce aún poco sobre los efectos de su reposición sobre la reversibilidad o evolución de dichas patologías. De hecho, actualmente se investiga en qué medida el tratamiento precoz de un eventual déficit de esta vitamina puede incidir sobre la magnitud o intensidad de las manifestaciones clínicas de las enfermedades neurodegenerativas en la población mayor de 65 años.

Un correcto estado de vitamina D puede jugar un papel muy importante en un adecuado desarrollo del cerebro y sus funciones. Por lo tanto, un adecuado suplemento de vitamina D en periodos específicos de la vida, incluido el periodo prenatal, parece ser de vital importancia para reducir el riesgo de enfermedades del SNC cuyos tratamientos son poco efectivos y representan un alto coste a la sociedad. Lo que parece evidente, en vista de los artículos publicados, es la necesidad de continuar el estudio de la vitamina D en la función cerebral con el fin de establecer una ingesta diaria recomendable, la cual es un elemento clave para evitar su deficiencia. Sin embargo, la considerable variabilidad interindividual en la efectividad del tratamiento supone una importante limitación. En la actualidad, catorce citocromos P450s (CYP2C11, 2D6, 2C9, 2C8, 2C19, 2B6, 1A1, 11A1, 27A1, 2D25, 2R1, 3A4 y 2J3) se encuentran implicados en el metabolismo de la vitamina D (2-5). Cualquier alteración funcional en alguno de ellos podría afectar a los niveles en sangre. Por lo tanto, la determinación de los niveles de vitamina D en sangre antes y mínimo tres meses después de comenzar los suplementos se

hace imprescindible para conocer nuestro estado vitamínico y llegar a niveles eficientes evitando niveles tóxicos. La vitamina D no debe sustituir a otro medicamento indicado para su enfermedad. La prescripción médica es recomendable.

Referencias

1. Corzo L, Rodríguez S. 2015. Vitamina D, ¿un diamante en bruto? *Gen-T* 10: 27-42.
2. Ohyama Y, Yamasaki T. 2004. Eight cytochrome P450s catalyze vitamin D metabolism. *Front Biosci* 9: 3007-18.
3. Schuster I. 2011. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta* 1814(1): 186-99. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.06.022.
4. Preissner S, Kroll K, Dunkel M, et al. 2010. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res* 38(Database issue): D237-43. doi: 10.1093/nar/gkp970.
5. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. 2017. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res* 46(D1):D1074-D1082. doi: 10.1093/nar/gkx1037.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTOS DE LA PÉRDIDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL

JOAQUÍN GUERRA

Unidad de Neuro-ORL. Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

La pérdida auditiva neurosensorial es aquella que afecta al códo interno (la cóclea o caracol) y las estructuras nerviosas que emergen de él y entran en el tronco encefálico hasta su procesamiento a nivel de la corteza cerebral. La importancia de esta pérdida radica en el hecho de ser, por norma general (aunque con marcadas excepciones): i) irreversible, ya que una vez instaurada no va a existir modo de recuperar la audición perdida; ii) progresiva, ya que el daño

auditivo tendrá un efecto acumulativo; y iii) no existir un tratamiento que permita la recuperación auditiva, por lo que la base para evitar su aparición será la prevención. Por sus características multifactoriales y sus diferentes mecanismos fisiopatológicos y de manejo, existen diferentes herramientas preventivas que se exponen a continuación según el fenotipo auditivo (figura 1).

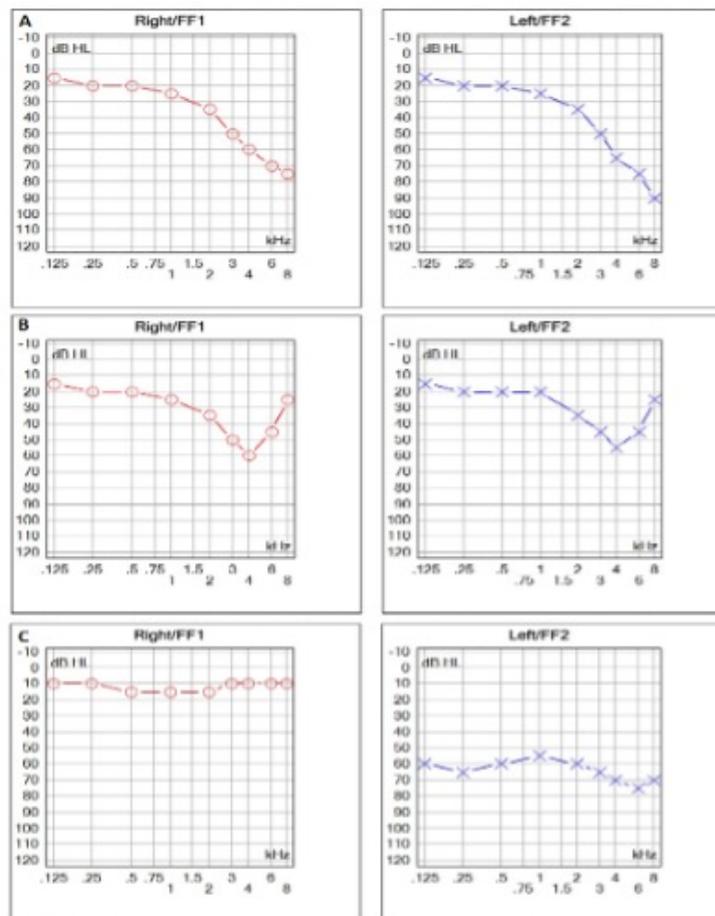


Figura 1: Audiogramas típicos en diferentes hipoacusias neurosensoriales (rojo: oído derecho; azul: oído izquierdo): A) Presbiacusia; B) Trauma acústico crónico; C) Hipoacusia brusca.

TRAUMA ACÚSTICO CRÓNICO

La exposición prolongada al ruido supone un problema de salud pública. El ruido ejerce un daño a nivel de las células sensoriales del oído interno (las células ciliadas), provocando una disminución en su número y en la cantidad de cilios que transducen la señal sonora. En fases iniciales las células implicadas en recoger la señal a 4-6 kHz serán las primeramente afectadas, momento en el que las personas no serán conscientes de la pérdida auditiva, refiriendo a lo sumo acúfenos (zumbidos o pitidos en los oídos), por lo que en ausencia de mecanismos de prevención el daño seguirá produciéndose hasta arrastrar al resto de frecuencias, y es en este momento (ya tardíamente), cuando serán conscientes de la pérdida auditiva.

Ante trabajadores expuestos a ruido, los servicios de prevención suelen realizar audiometrías periódicas con el fin de detectar precozmente la pérdida auditiva y actuar en consecuencia; en todo caso, la base preventiva de la exposición crónica al ruido es la protección auditiva, no limitada al mundo laboral sino a cualquier ámbito, puesto que situaciones como el uso de auriculares a altas intensidades sonoras ejercen en personas jóvenes un daño auditivo que será irreversible con el paso del tiempo. También el uso de fármacos otoprotectores por parte de personas expuestas al ruido puede ser una herramienta para frenar su avance, como la utilización de medicamentos antioxidantes o vasodilatadores.

TRAUMA ACÚSTICO AGUDO

Se diferencia del primero en tratarse de una exposición en un periodo corto de tiempo a un ruido de alta intensidad (mayor de 115 dB). Se trata, por tanto de un traumatismo auditivo por onda expansiva (blast), como ocurre en una explosión, con un aumento repetido de la presión en el oído externo y, entre otras causas posibles, dicha exposición podría provocar una pérdida auditiva neurosensorial.

El diagnóstico y tratamiento precoz con corticoides son las herramientas fundamentales para la recuperación auditiva y evitar una pérdida permanente, siendo ésta una de las pocas causas de patología auditiva potencialmente reversible.

PRESBIACUSIA

Se trata de un proceso de degeneración natural de la audición, como lo puede ser la artrosis o la presbicia,

y se presenta como una afectación paulatina de las frecuencias más agudas que progresivamente va a ir afectando a las menos agudas, pudiendo iniciarse en etapas tan tempranas como la quinta década de la vida. Podemos clasificarla, según la estructura del oído dañada, en: i) sensorial (células ciliadas externas); ii) neural (células del ganglio espiral); iii) metabólica (atrofia de la estria vascular); y iv) coclear (ligamento espiral). Aunque los patrones audiométricos son muy parecidos entre sí, la morfología de la curva de audición difiere ligeramente según la estructura afectada. También pueden existir patrones mixtos (que afectan además al oído externo y/o medio) y de afectación del sistema nervioso central alterando el procesamiento auditivo central.

Una herramienta para la detección precoz de la pérdida auditiva inducida por la edad es la realización de una audiometría de alta frecuencia, la cual estudia niveles de audición por encima de los 8000 Hz. El uso de antioxidantes también puede ser una herramienta preventiva, aunque los resultados al respecto son dispares.

OTOTOXICIDAD

Determinados medicamentos pueden producir daño en el oído interno y este daño puede afectar tanto a la audición como al sentido del equilibrio. Dependiendo del tipo de fármaco, dicho daño puede ser reversible o irreversible, siendo la administración por vía parenteral más lesiva que la vía oral. Como grupos de riesgo, aquellas personas que se encuentren en las edades extremas de la vida (infancia y senectud), situaciones de deshidratación, insuficiencia renal o uso concomitante de más de un medicamento ototóxico ejercen una potenciación del efecto dañino del medicamento. De todos los fármacos responsables los más destacados son, por frecuencia y efectos irreversibles, el cisplatino y los aminoglucósidos. Otros agentes implicados en la ototoxicidad son los antiinflamatorios no esteroideos (salicatos), los diuréticos de asa (furosemida, torasemida), antibióticos (etritromicina, vancomicina), antipalúdicos (quinina, mefloquina) o químicos (cromo, níquel).

Para evitar el daño ocasionado por los agentes ototóxicos se recomienda tener precaución con los grupos de riesgo y un uso racional del medicamento, con especial individualización del tratamiento y ajuste de dosis (por ejemplo, mediante estudios farmacogenéticos). Asimismo, están descritos en el caso del cisplatino polimorfismos genéticos que

pueden tener efecto de mayor susceptibilidad a la ototoxicidad pero también de protección frente al agente quimioterápico. En el caso de los aminoglucósidos, se han establecido patrones de herencia mitocondrial en los que el uso de estos medicamentos tienen un efecto inductor o de empeoramiento auditivo. Otros mecanismos de prevención, al margen del control del uso de los medicamentos y su aplicación en perfiles genéticos y farmacogenéticos, son la detección precoz y control periódico de la pérdida auditiva mediante audiometría de alta frecuencia y otras pruebas auditivas, como las otoemisiones acústicas, y el uso de fármacos con efecto otoprotector (fundamentalmente antioxidantes).

HIPOACUSIA INFANTIL

El niño se encuentra en un período crítico para la conformación del lenguaje, por lo que alteraciones en las primeras etapas de la vida tendrán consecuencias en el desarrollo del mismo. Es por ello que se han descrito una serie de factores de riesgo para la aparición de la hipoacusia en la infancia (Tabla 2). De este modo, el control de los factores de riesgo (por ejemplo, por evaluación periódica en el embarazo o la inmunización por parte de la madre y el niño) es importante para evitar del desarrollo de una pérdida auditiva neurosensorial. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayor parte de los niños con hipoacusia congénita no presentaban factores identificables en el periodo neonatal por lo que desde hace más de una década se ha implantado en nuestro país el programa de detección precoz de la sordera mediante el uso de potenciales evocados auditivos automatizados (PEATC-A). De esta forma, podemos ante un resultado patológico remitir lo más precozmente posible al niño con riesgo de hipoacusia para establecer un diagnóstico y tratamiento tempranos. Se ha demostrado que en pacientes diagnosticados tardíamente de cofosis (sorderas profundas) la respuesta ante la adaptación mediante implantes cocleares para el desarrollo del lenguaje ha sido pobre, e incluso nula, originando en algunos casos desde problemas de rechazo hasta patología psiquiátrica por mala tolerancia de los mismos.

HIPOACUSIA FAMILIAR

Su aparición, a diferencia de la presbiacusia, es precoz y puede manifestarse nada más nacer, aunque también se expresa tardíamente. Los sujetos afectados pueden tener únicamente la pérdida

auditiva como signo o síntoma clínico (afectación monogénica) o estar asociada a un cuadro más complejo (afectación sindrómica). Los diferentes patrones de herencia genética que originan una pérdida auditiva presentan, por norma general, una afectación bilateral y simétrica.

Para su detección existen paneles de sordera genéricos con las mutaciones más frecuentemente afectadas en nuestro medio (genes de la conexina, PDS, otoferlina...) o más específicos valorando el tipo de herencia y edad de presentación de la pérdida auditiva. Con esta detección se puede realizar un consejo genético en el que se indique el riesgo de transmitir a la descendencia la hipoacusia y desarrollar en un futuro líneas específicas de tratamiento.

HIPOACUSIA BRUSCA

En determinados casos, sin causa aparente, una persona puede perder de forma súbita la audición. Esta afectación es generalmente unilateral y de intensidad variable, pudiendo asociarse sintomatología vertiginosa por verse afectado el oído interno. Existen 3 teorías que intentan explicar por qué una persona pierde audición sin motivo: i) isquémica, por falta de riego de la arteria laberíntica; ii) viral, por un proceso de colonización del virus herpes y otros; y iii) inflamatoria, por proceso autoinmune frente al órgano de la audición.

Al igual que ocurría en el trauma acústico agudo, se trata de una patología recuperable, por lo que el diagnóstico y tratamiento precoces con corticoides son los mecanismos fundamentales para recuperar la audición perdida.

OTROS

Otras causas que puede producir pérdida auditiva neurosensorial son las enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo...), infecciones (meningitis, parotiditis...), enfermedades autoinmunes primarias o secundarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide...) y el traumatismo craneoencefálico.

En todos estos casos el adecuado control de la enfermedad o condición de base es fundamental

para evitar las secuelas auditivas derivadas.

LÍNEAS FUTURAS DE TRATAMIENTO

Fármacos en desarrollo

Dentro del grupo de fármacos en desarrollo, existe un grupo de moléculas sintetizadas por neuronas y otras células, conocidas como neurotróficos, encargadas de inducir cambios reguladores que en el caso que nos ocupa se han utilizado en animales de experimentación tanto antes como después de haber estado expuesto al traumatismo auditivo, demostrando que ejercen un papel de protección o de aumento de la supervivencia de las células ciliadas del oído interno. Ejemplo de estos factores neurotróficos lo conforman GDFN, NT3, BDNF, FGF o CNTF.

Por otro lado, considerando que la exposición al ruido y sustancias ototóxicas ejercen un efecto dañino que favorece el estrés oxidativo de las células ciliadas, también se han desarrollado antioxidantes con el fin de combatir este fenómeno; algunos de ellos ya están comercializados y ya se ha indicado su aplicación en los apartados anteriores. El magnesio, el selenio, complejos vitamínicos, la acetilcisteína o el resveratrol son algunos ejemplos de sustancias antioxidantes con efecto otoprotector.

En animales de experimentación se ha demostrado que la introducción en un electrodo en la cóclea induce cambios tróficos que favorecerían la supervivencia celular, aunque en este caso presenta como inconvenientes el hecho de ser una técnica invasiva que únicamente ha mostrado efectividad en sinergia con el uso de neurotróficos.

En relación al desarrollo de ensayos clínicos recientes al respecto existen varios ya realizados o en fase de desarrollo que han intentado demostrar la efectividad del uso de fármacos en la recuperación auditiva, aunque la mayoría no están comercializados o no demostraron eficacia.

Respecto a la patología autoinmune que afecta primaria o secundariamente al oído interno también existen varios estudios de investigación clínica en humanos con resultados satisfactorios. Para ello, se han utilizado sustancias con efecto anti TNF-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab o más recientemente rinolcept), antagonistas de la IL-1 (anakinra) y antagonistas del receptor CD20 de los linfocitos B (rituximab). La administración de estos

fármacos biológicos se ha realizado de diferentes formas, ya sea por vía subcutánea, intravenosa o directamente en el oído medio (intratimpánica).

Células madre

El uso de células madre también ha sido durante muchos años un tema de potencial aplicación para la recuperación auditiva en animales de experimentación. Sabemos que si bien cuanto más inmaduras sean las células mayor pluripotencialidad (y con ello mayor versatilidad) tendremos, al mismo tiempo tendremos mayor riesgo de incurrir en inconvenientes como el rechazo inmunológico, formación de tumores (teratomas) o incluso entrar en conflictos éticos y legales, frente al uso de células madre maduras en las que en su uso potencial se invertirían las virtudes y los defectos. En la actualidad se ha trabajado en animales fundamentalmente con células modificadas para ejercer una función pluripotencial - células iPS-, programadas para generar una estirpe celular específica (en este caso, células auditivas), si bien es cierto que los resultados a nivel auditivo han sido más bien discretos por la complejidad anatómica del oído que obliga a realizar una intervención invasiva y dificultosa para la migración celular.

Terapia génica

Por último, también se ha empleado la terapia génica en ratones de experimentación para demostrar la capacidad de recuperación auditiva utilizando como vector un virus que ha introducido la molécula de interés en las células del oído interno. Estas moléculas una vez dentro de las células inducen cambios que no sólo favorecen su supervivencia sino que también tienen capacidad de regeneración, por lo que estos resultados son muy esperanzadores en la recuperación de la función no sólo auditiva sino también vestibular.

Como se puede observar, y a tenor no sólo de los mecanismos de prevención y tratamiento actuales, sino también de las líneas futuras en investigación y desarrollo, existe un amplio trabajo multidisciplinario prometedor que nos permitirá hablar de la hipoacusia neurosensorial en un futuro, si bien el tratamiento preventivo es el fundamental para evitar o retrasar su aparición.

Referencias

1. Hess JC. *Causas de hipoacusia neurosensorial*. Rev Méd Clín Las Condes. 2003 Ene 14 (1).
2. Bouccara D, Ferrary E, Mosnier I, Bozorg-Grayeli A. *Presbycusis*. EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhinolaryngologie, 20-185-C-10, 2005.
3. Núñez-Batalla F, Trinidad-Ramos G, Seguí-Canet JM, Alzina de Aguilar V, Jáudenes-Casaubón C. *Risk factors for sensorineural hearing loss in children*. Acta Otorrinolaring Esp. 2012 Sep-Oct;63(5):382-90.
4. Lanvers-Kaminsky C, Ciarimboli G. *Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin*. Pharmacogenomics. 2017 Dec;18(18):1683-1695.
5. Van Camp G, Smith R. (2018). Hereditary Hearing Loss - *Hereditary Hearing loss Homepage*. *Hereditaryhearingloss.org*. Retrieved 13 January 2018, from <https://hereditaryhearingloss.org/>
6. Lobo DR, García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. *New prospects in the diagnosis and treatment of immune-mediated inner ear disease*. World J Methodol. 2014 Jun 26;4(2):91-8.
7. Rodríguez-Valiente A, Roldán-Fidalgo A, Villalal IM, García-Berrocal JR. *Extended High-frequency Audiometry (9000–20000Hz)*. Usefulness in Audiological Diagnosis. Acta Otorrinolaringol Esp. 2016 Jan-Feb;67(1):40-4
8. Choi YH, Miller JM, Tucker KL, Hu H, Park SK. *Antioxidant vitamins and magnesium and the risk of hearing loss in the US general population*. Am J Clin Nutr. 2014 Jan;99(1):148-55.
9. Feijoo-Redondo A (2014). *Terapia celular dirigida contra la sordera: estudio de la capacidad de transdiferenciación de células madre mesenquimales humanas y de fibroblastos hacia células sensoriales del oído interno*. Tesis Dr Med Univ Valladolid, Fac Med. 224p.
10. U.S. National Institutes of Health. *Safety, Tolerability and Efficacy for CGF166 in Patients With Bilateral Severe-to-profound Hearing Loss*. Retrieved 21 December 2018 from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02132130>.

ABORDAJE DE LOS TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO EN LAS DEMENCIAS. ESTRATEGIAS GENERALES (I).

ROCÍO PEGO FOLGAR

Departamento de Neuropsicología
Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica EuroEspes

Las personas con demencia presentan a lo largo de la enfermedad diversos trastornos del comportamiento (depresión, delirios, irritabilidad, agresividad, actitud negativista, etc.). Estos síntomas se clasifican en conductuales y psicológicos y pueden aparecer hasta en el 90% de las personas con esta patología. Estas alteraciones pueden deberse a múltiples factores, desde las causas médicas (enfermedades, efectos de medicamentos, etc.) hasta las asociadas con el entorno y la tarea (exceso de estimulación, ausencia de rutinas, tareas complicadas, etc.) y los problemas en la comunicación, y suelen provocar en el cuidador una situación de sobrecarga y estrés que puede derivar en problemas emocionales. En este contexto, se hace necesario que la persona responsable del cuidado adquiera una serie de conocimientos y estrategias que faciliten esta labor, de cara a prevenir problemas de salud mental y, en consecuencia, a garantizar un mejor cuidado de la persona enferma. A continuación, se exponen una serie de recomendaciones cuyo objetivo es conseguir una disminución de las alteraciones de conducta más frecuentes en los procesos de demencia.

El **lenguaje y la capacidad para comunicarse** es una de las áreas más afectadas, sobre todo en la Enfermedad de Alzheimer. Estrategias para mejorar la comunicación con el enfermo pueden ser las siguientes:

1. LA COMUNICACIÓN EN FASE LEVE

En esta fase, la persona tiene dificultad para expresar ideas con las palabras adecuadas. Utiliza un vocabulario sencillo, muy reiterativo, y palabras inventadas para describir objetos cuyo nombre ya no recuerda. Suelen perder el hilo de la conversación de forma habitual y tienen dificultad para mantener la atención durante largas conversaciones.

RECOMENDACIONES

- **Animar a la persona a expresarse** a pesar de sus dificultades. Debe sentir que se le da tiempo para pensar y comunicarse. No corregir ni criticar lo que dice, ayudándola a expresarse a través de ejemplos.
- **Buscar lugares tranquilos** para conversar, evitando ambientes con exceso de ruido o personas que puedan distraerla, permitiendo que pueda concentrarse en sus pensamientos.
- **Repetir la información** tantas veces como sea necesario. La persona con demencia no puede recordar que ya ha mantenido la misma conversación que ahora está repitiendo y, cada vez que hace una pregunta, para ella es una pregunta nueva. Por lo tanto, dirá lo mismo y preguntará lo mismo una y otra vez. En otras ocasiones, pueden manifestar temas recurrentes porque son aspectos que le producen especial preocupación. El cuidador debe actuar como si para él fuera la primera vez que lo escucha. Si le dice que eso ya se lo ha preguntado antes, o actúa con impaciencia, a través de gestos, o tono de voz elevado, lo único que conseguirá es aumentar su ansiedad o su miedo. En estos casos, puede recurrir a cambiar sutilmente el tema de conversación (p. ej., "eso que dices me recuerda a ...").
- **Hacer las preguntas de una** en una y esperar su respuesta antes de formular la siguiente.
- Ofrecer **instrucciones simples**, de paso en paso.
- **No** utilizar **frases hechas**, refranes, frases con doble sentido, bromas, etc., ya que pueden no

comprenderse y crear confusión.

- **Evitar malas interpretaciones** de las conversaciones que ocurren alrededor del paciente, haciéndoles partícipes de las mismas.

2. LA COMUNICACIÓN EN FASE MODERADA

En esta etapa el lenguaje se ha empobrecido y la memoria está más deteriorada. Aparecen mayores dificultades en la comprensión y en la expresión. Muchas veces la persona se enoja o se agita porque no entiende qué es lo que se espera de ella, o se frustra porque no puede hacerse entender. Estas dificultades nos obligan a usar el lenguaje no verbal como estrategia para mejorar la comunicación.

RECOMENDACIONES

- **Ser receptivos** a cualquier intento de comunicación. Escuchar sus preocupaciones, aún cuando sea difícil entender lo que dice. Es muy gratificante para el enfermo hablar sobre su pasado por lo que, cuando sea posible, se debe mantener una conversación sobre este tema.
- A pesar de que la capacidad de entender y de seguir **conversaciones** disminuye, es importante **incluir al enfermo** en aquellas en las que él pueda participar en alguna medida.
- Dirigirse a la persona con demencia **llamándola por su nombre**. Esto le ayuda a orientarse y es una forma de captar su atención. Si es necesario, identifíquese para evitar dificultades de reconocimiento. Colóquese frente al paciente y mírele a la cara mientras le habla. Si es posible, mantenga un suave contacto físico con él, por ejemplo, tocándole suavemente el brazo. Hable lenta y claramente, mediante frases cortas y palabras familiares.
- **Darle tiempo** para pensar y responder. La persona enferma tiene dificultades para concentrarse, para comprender lo que se le dice y para expresar lo que quiere decir. Si no responde tras unos segundos, repita su pregunta o comentario con las mismas palabras o con otras más sencillas.
- **No** sobreprotegerla quitándole la palabra de la boca y **hablando por ella**.
- Dar **instrucciones simples**, desglosar una orden en varias más sencillas. P. ej., en vez de decir "pon la mesa" decir "lleva el mantel", "ahora coloca los vasos", "pon los platos", etc.
- **Dar ayudas visuales, señalando, tocando, o indicando los objetos de los que se habla.** Acompañar las preguntas con muestras de lo que deben elegir. P. ej., a la pregunta de "¿qué prefieres, plátano o manzana?", mostrarle ambas frutas para que le resulte más fácil escoger.
- Formular **preguntas cerradas** que se puedan responder con un "sí" o un "no", son más fáciles de entender (p. ej., "¿te apetece ver la televisión?" en lugar de "¿qué te apetece hacer ahora?"; si vemos que está inquieto "¿tienes ganas de ir al baño?", "¿te duele algo?" en vez de "¿qué te pasa?").
- **Evitar los interrogatorios** para ayudarle a recordar ("¿Te acuerdas de...?") y expresiones que examinan la capacidad de su memoria, dado que pueden provocar mucha ansiedad. P. ej., es preferible decir "Ha venido a verte tu amigo Miguel" en lugar de "¿sabes quién es?, ¿recuerdas a tu amigo Miguel?", o decir "Hola Papá, soy Sofía" en vez de preguntarle "¿Sabes quién soy?". Lo que parece una pregunta sencilla es un desafío para su memoria, y puede producir frustración en el enfermo cuando es obvio que no se acuerda.
- **Formular frases en positivo**, son más fáciles de entender, es decir, se le dice lo que tiene que hacer, no lo que no tiene que hacer (p. ej., es preferible decir "quédate en el salón" que "no te muevas del salón").
- **Anticipar o recordar** lo que se va a hacer, o describir lo que se está haciendo. Esto suele reducir la ansiedad porque disminuye la confusión y la incertidumbre y le ayuda a orientarse.
- **No hablarle varias personas** al mismo tiempo.
- **No discutir** con el enfermo en términos de razonamiento, no intentar sacarlo de un error. Las discusiones no tienen sentido cuando una persona tiene pérdidas de memoria y de juicio. Si es preciso corregir el acto erróneo, hacerlo sin ponerlo de manifiesto. P. ej., en vez de señalar los errores, decir "tratemos de hacerlo de esta manera".

- Cuando no se comprende lo que la persona con demencia quiere decir, **centrarse en los sentimientos** que quiere expresar y no en los hechos o en las palabras que intenta comunicar, ya que las emociones son más importantes. P. ej., "hay algo que no te ha gustado, te veo enfadado" y posteriormente tratar de tranquilizarlo.
- **Observar su expresión facial** y su lenguaje corporal para poder deducir su estado emocional.
- Usar otro método que no sea hablar para ayudar a la persona, como **tocarla para guiarla**.
- **Hablar** al enfermo **como a un adulto**. Evitar las palabras, frases y el tono de voz que empleamos cuando nos dirigimos a un niño.
- **No reñirle** ni avergonzarle ante los demás.

Conforme avanza la enfermedad su comportamiento puede traducir un sentimiento de impotencia, frustración y desesperación al darse cuenta de que nadie le entiende.

3. LA COMUNICACIÓN EN FASE GRAVE

A medida que progresa la enfermedad adquiere más importancia el uso del lenguaje no verbal. En esta fase, la persona con demencia no tiene la misma capacidad para expresar su estado de bienestar o de malestar. Le faltan palabras o ya no es capaz de formularlas. Al perder la habilidad de hablar claramente, estas personas dependen de otros medios para comunicar sus pensamientos y sentimientos. Por ejemplo, el que una persona agarre su ropa interior puede indicar su necesidad de ir al baño.

Algunas expresiones de malestar son:

- **Estar tensa o nerviosa:** es la forma más habitual de traducir su ansiedad, su malestar y su inseguridad. Si varias personas (incluso miembros de la familia o amigos) están presentes al mismo tiempo, puede estar ansiosa porque no soporta el ruido, no entiende lo que se dice, piensa que está rodeada de extraños.
- **Tristeza:** evita el contacto de cualquier tipo.
- **Apatía y pasividad:** se queda en la cama durante horas o en una silla y no quiere levantarse. Se

niega a comer o come poco. Se niega a beber. Rechaza cualquier contacto. Cierra los ojos, da la impresión de estar ausente.

- **Irritación y cólera:** es otra forma de traducir el rechazo al entorno, la dificultad para expresarse o para lograr algo que quiere. Intenta llamar la atención con los escasos recursos preservados. En este caso, la persona enferma no puede recurrir a las palabras expresando lo que le ocurre ni a gestos indicando lo que le hace sufrir, pero lo manifiesta como puede: llorando, agitándose, gritando.

RECOMENDACIONES

- La **comunicación no verbal** (tono, gestos, mirada, postura, caricias, etc.) es básica. La comunicación no se pierde nunca, aunque desaparezca el lenguaje. Los sentimientos y la memoria emocional perduran siempre. La persona con demencia es capaz de percibir la comunicación afectiva: las caricias, la sonrisa, los abrazos... Cuando ellos nos tocan la cara o nos besan también se están comunicando.
- **Acercarse poco a poco** al enfermo, sin que sea de manera brusca, para que no nos reciba de forma negativa, se sorprenda o se asuste.
- Ser **expresivos** a la hora de comunicarnos para transmitir mejor nuestras emociones.

OTROS CONSEJOS GENERALES

FOMENTAR LA AUTONOMÍA DEL ENFERMO. AYUDAR SOLO LO NECESARIO.

RECOMENDACIONES:

- **Dividir las tareas en pequeñas partes** y dejarle realizar aquellas que sea capaz de hacer por sí mismo. P. ej., la tarea de vestirse se puede dividir en varios pasos: elegir el vestido adecuado a la estación del año, escoger prendas que combinen bien, saber el orden en que se deben poner, ponérselas y, por último, abrochar o subir cremalleras.
- **Supervisar una actividad** antes de consentir que la abandonen completamente. P. ej., si el enfermo no recuerda cómo se hace un determinado plato o qué ingredientes se necesitan, dejarle los ingredientes preparados y

la receta escrita, o supervisar el proceso mientras la realiza. Una persona que ha sido modista toda su vida, en determinada fase de la demencia ya no será capaz de hacer un vestido, pero puede seguir siendo capaz de coser un botón o hacer distintas actividades con tela e hilo.

- En aquellas partes de las tareas que realicemos nosotros, **describir en voz alta lo que estamos haciendo**.
- En los casos que sea necesario, **iniciar nosotros la tarea** (guiar con la mano y después retirar la ayuda).
- **Guiar con instrucciones sencillas**, paso a paso. P. ej., a la hora del baño se le puede ir diciendo: "*quítate la camisa*" y cuando lo haga "*ahora quítate la falda*", y si la cremallera de la falda se la hemos bajado nosotros, mientras lo hacemos verbalizar: "*ahora te ayudo a bajarte la cremallera*".
- En fases más avanzadas, **eliminar complementos y prendas difíciles** de poner.
- Utilizar ayudas que le permitan orientarse (relojes, calendarios, carteles en las puertas y armarios, etc.).

MINIMIZAR EL ESTRÉS

RECOMENDACIONES:

- Intentar que el **clima** sea **tranquilo**, evitar el desorden, las prisas, hablar demasiado alto...
- **Evitar un exceso de estimulación**: un exceso de actividad en el ambiente (música mientras se conversa, demasiada gente alrededor) puede hacer que la persona reaccione con enojo o frustración.
- **Respetar los tiempos** que necesita para realizar una determinada actividad, aceptando sus limitaciones. Hay cosas que no puede hacer porque las ha olvidado.

ESTABLECER RUTINAS

RECOMENDACIONES:

- La **repetición** de una conducta y la constancia del horario ofrece seguridad, y ayuda a predecir lo

que viene después, dando sensación de control.

- **Fijar tiempos y horarios** para las distintas actividades (aseo diario, horas de comida y sueño...). Tratar de que los cuidadores sean pocos y siempre los mismos.
- **Respetar** en la medida de lo posible los **gustos**, costumbres y hábitos que la persona tenía antes de la enfermedad.

CREAR UN AMBIENTE SEGURO

El entorno se debe simplificar, pero conservando las cosas personales y recuerdos de la persona enferma:

- Ambiente libre de muebles, objetos y adornos que puedan provocar caídas.
- Colocar cinta adhesiva antideslizante en el borde de las escaleras.
- Evitar las alfombras o fijarlas al suelo con material antideslizante.
- Poner una luz nocturna permanente para evitar la desorientación y el riesgo de caídas.
- Esquinas de los muebles redondeadas o con protectores para evitar golpes.
- Quitar espejos, el enfermo puede asustarse al ver su imagen y no reconocerse.
- Colocar barras asideras a lo largo del pasillo para que se pueda sujetar y así recorrer distancias más largas de manera autónoma. Lo mismo para subir y bajar escaleras.
- Usar zapatos con suela antideslizante.
- Los vasos y platos pueden ser de plástico, son menos peligrosos y no se rompen.
- Los objetos de aseo se deben reducir al máximo y han de ser de fácil acceso. Usar maquinillas eléctricas en vez de cuchillas para el afeitado.
- Rehacer su armario para que solo tenga las prendas indispensables, fáciles de poner y quitar.
- Baños adaptados, sin cerrojos, con suelo antideslizante, plato de ducha y asideros.

Referencias

1. V., Pérez C., Sánchez- Valladares V., Balbás A. Guía práctica para familiares de enfermos de Alzheimer. Fundación Reina Sofía, 2011.
2. Peña-Casanova J. Las alteraciones psicológicas y del comportamiento en la enfermedad de Alzheimer. Fundación "La Caixa"; 1999.
3. Plan Integral de Atención Sociosanitaria al Deterioro Cognitivo (PIDEX). Junta de Extremadura; 2010.

03

ACTUALIDAD COVID-19



ÓMICRON SE BURLA DE LAS VACUNAS, DE LA OMS Y DE LOS POLÍTICOS

La industria y la política se han apresurado en intentar convencer de las virtudes de las vacunas desarrolladas contra la COVID-19. En los últimos meses, multitud de trabajos pretenden demostrar la eficacia vacunal, especialmente en revistas de corte clínico, mientras que las revistas más científicas mantienen un tono de mayor discreción y escepticismo.

Un trío de estudios ha demostrado que incluso las personas que han tenido COVID-19 obtienen beneficios duraderos al estar completamente vacunadas. En una publicación en *The Lancet Infectious Diseases*, los investigadores encontraron que dos dosis de vacuna prevenían alrededor del 65% de las infecciones esperadas por COVID-19 en un grupo de personas que habían sido infectadas previamente. Un segundo estudio, también en *The Lancet Infectious Diseases*, encontró que las personas que habían sido infectadas con SARS-CoV-2 tenían un riesgo 95% menor de infección en comparación con las personas sin inmunidad. Ese riesgo se redujo aún más con dos dosis de la vacuna. Un tercer estudio, publicado en *The New England Journal of Medicine*, encontró que la inmunidad "híbrida" causada por la infección y la vacunación es duradera, protegiendo contra la enfermedad sintomática durante seis a ocho meses después de la infección. Los datos de los tres estudios se recopilaron antes de que surgiera la variante de Ómicron, por lo que se necesita más investigación para determinar si los hallazgos se aplican a esa variante. Y todo parece indicar que no.

La evolución en curso y la aparición de variantes del SARS-CoV-2 ha aumentado la preocupación por la eficacia de las terapias y vacunas con anticuerpos monoclonales, lo que plantea desafíos para el control de la pandemia mundial. Estas variantes han sido clasificadas como variantes de interés (VOI) o variantes de preocupación (VOC) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La variante de Ómicron identificada más recientemente, designada como un nuevo COV, ha llevado a un aumento en los casos de COVID-19 en Sudáfrica y ahora se está extendiendo por todo el mundo. Ómicron es la variante más

mutada que ha surgido hasta ahora, con más de 30 mutaciones en su proteína espiga (S), 15 de las cuales ocurren en el dominio de unión al receptor (RBD). Además, hay tres deleciones pequeñas y una inserción de tres residuos en el dominio N-terminal (NTD) de la subunidad S1. El patrón de algunas de estas alteraciones, similares a las observadas en COV anteriores, como $\Delta 69-70$ en Alfa (B.1.1.7), N501Y en Alfa, Beta y Gamma (P.1) y P681H en Alfa y Delta (B.1.617.2), se asocian con una mayor transmisibilidad, mientras que muchas sustituciones, incluidas G142D/ $\Delta 143-145$, ins214EPE, K417N, T478K, E484A, Q493R y N501Y, están estrechamente relacionadas con la resistencia a los anticuerpos neutralizantes y la inmunidad humoral inducida por la vacuna.

Aunque las vacunas contra la COVID-19 han seguido siendo eficaces contra las enfermedades graves y las muertes, incluidas las causadas por la variante Delta circulante, la disminución de la inmunidad y las infecciones masivas causadas por la diversificación viral justifican una tercera dosis de vacuna o nuevas vacunas. Para combatir el resurgimiento actual de la epidemia, la FDA ha autorizado el uso de una tercera dosis de refuerzo para todos los adultos después de completar la vacunación primaria con la vacuna COVID-19 aprobada. Este paso parece esencial, porque estudios preliminares han indicado que tres dosis de la vacuna de ARNm de *Pfizer-BioNtech* neutralizan la variante Ómicron con una disminución de aproximadamente 40 veces en el título viral, mientras que dos dosis son menos efectivas. Sin embargo, estos datos preliminares sobre la sensibilidad de Ómicron a la neutralización requieren una confirmación independiente adicional. Los efectos clínicos de la inmunidad natural e inducida por la vacuna en relación con la protección contra la infección y la enfermedad grave requieren una urgente investigación.

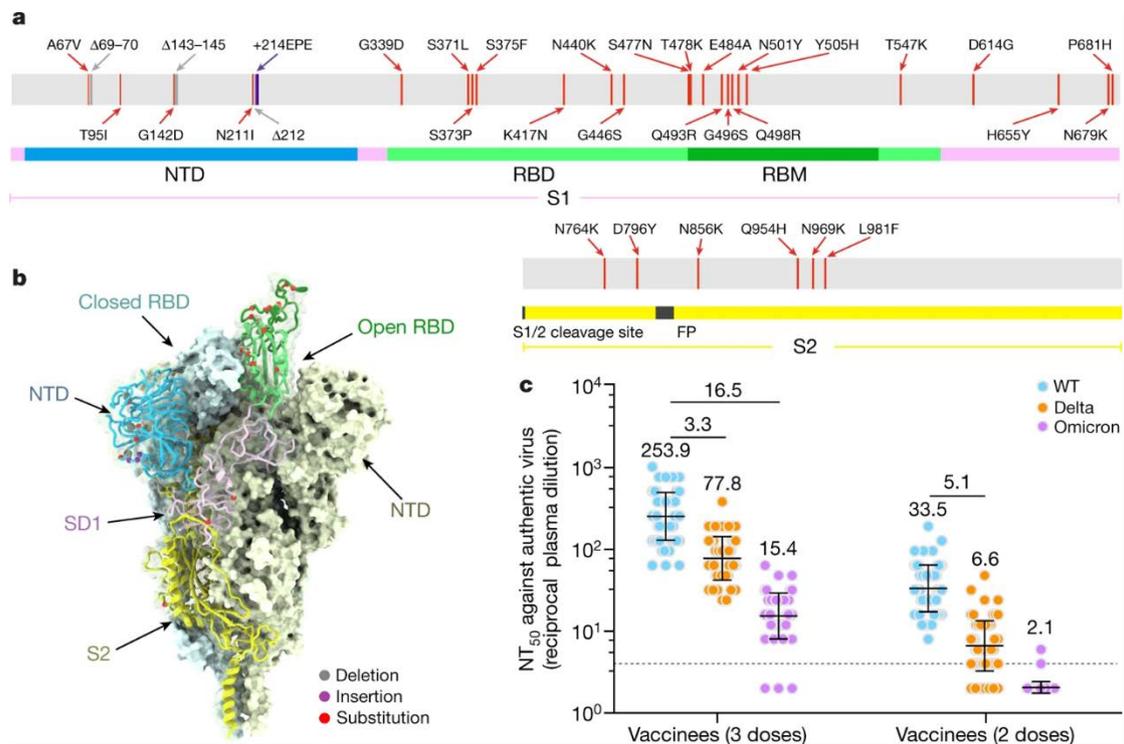
Kang Wang y colegas de la *Chinese Academy of Sciences* en Beijing, China, examinaron si los sueros de individuos que recibieron dos o tres dosis de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 podrían neutralizar el auténtico Ómicron. Las tasas de seroconversión de anticuerpos neutralizantes fueron del 3.3% (2 de 60)

y del 95% (57 de 60) para los individuos que habían recibido 2 y 3 dosis de vacuna, respectivamente. Para los receptores de tres dosis de vacuna, el título de anticuerpos de neutralización para Ómicron fue 16.5 veces menor que para el virus ancestral (254). Los autores chinos aislaron 323 anticuerpos monoclonales humanos derivados de células B de memoria en vacunas triples, la mitad de los cuales reconocieron el dominio de unión al receptor, y mostraron que un subconjunto (24 de 163) neutralizó potentemente todas las variantes preocupantes del SARS-CoV-2, incluido Ómicron. Los tratamientos terapéuticos con anticuerpos monoclonales representativos ampliamente neutralizantes fueron altamente protectores contra la infección de ratones con SARS-CoV-2 Beta (B.1.351) y Ómicron. Las estructuras atómicas de la proteína espiga de Ómicron en complejo con tres clases de anticuerpos que estaban activos contra las cinco variantes de preocupación definieron los determinantes de unión y neutralización y revelaron un sitio clave de escape de anticuerpos, G446S, que confiere una mayor resistencia a una clase de anticuerpos que se unen en el hombro derecho del dominio de unión al receptor al alterar la conformación local en la interfaz de unión. Estos resultados racionalizan, en parte, el uso de regímenes de inmunización de tres dosis y sugieren que los epítomos fundamentales revelados por estos anticuerpos ampliamente ultrapotentes son objetivos racionales para una vacuna universal contra el sarbecovirus. Sin embargo, no todos los científicos coinciden con esta perspectiva optimista. La aparición y rápida propagación de la variante de preocupación (COV) B.1.1.529 (Omicron) con 37 mutaciones en la proteína espiga ha despertado la alarma. Especialmente problemáticas son las sustituciones de 15 aminoácidos en el dominio de unión al receptor (RBD) porque los anticuerpos dirigidos por RBD han sido los únicos anticuerpos que se ha encontrado que retienen suficiente potencia contra otras variantes. Un estudio reciente de **Tongqing Zhou** y colegas del *Vaccine Research Center*, en el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de los *National Institutes of Health* en Bethesda, Maryland, demuestra que la variante B.1.1.529 es sustancialmente resistente a la neutralización por la mayoría de los anticuerpos monoclonales y por sueros vacunados y convalecientes.

El número de alteraciones en la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 es lo que podría conducir a la evasión de anticuerpos. Resultados recientes confirman la preocupación. La vigilancia continua de la evolución de Ómicron ha revelado el aumento de la prevalencia de dos sublinajes, BA.1 con una alteración R346K (BA.1 + R346K, también conocido como BA.1.1) y B.1.1.529.2 (BA.2), con 8 alteraciones de pico únicas y careciendo de 13 alteraciones de pico encontradas en BA.1.

Sho Iketani y colaboradores del *Aaron Diamond AIDS Research Center* en el *Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons* de New York ampliaron estos estudios con resultados sorprendentes. Los sueros policlonales de pacientes infectados por SARS-CoV-2 de tipo salvaje o receptores de vacunas actuales de ARNm mostraron una pérdida sustancial en la actividad neutralizante contra BA.1+R346K y BA.2, con caídas comparables a las ya reportadas para BA.1. Estos hallazgos indican que estos tres sublinajes de Omicron son antigénicamente equidistantes del SARS-CoV-2 de tipo salvaje y, por lo tanto, amenazan de manera similar la eficacia de las vacunas actuales. BA.2 también mostró una marcada resistencia a 17 de los 19 anticuerpos monoclonales neutralizantes probados, incluido S309 (sotrovimab), que había conservado una actividad apreciable contra BA.1 y BA.1 + R346K. Este hallazgo muestra que ninguna terapia autorizada con anticuerpos monoclonales podría cubrir adecuadamente todos los sublinajes de la variante Ómicron, excepto el recientemente autorizado LY-CoV1404 (bebtelovimab).

Aunque en estos momentos la información es insuficiente, los estudios epidemiológicos apuntan a que ni las vacunas, ni siquiera el haber padecido COVID-19, es suficiente para esquivar la infectividad de la variante Ómicron. Parece, por tanto, que la variante Ómicron del coronavirus se burla de las vacunas, que nunca fueron suficientemente eficaces; de la OMS, que siempre ha ido torpemente por detrás de los acontecimientos; y de los políticos, que nunca han sabido gestionar con eficiencia la pandemia.



Variantes Ómicron.

Fuente: Wang et al. Nature 603, 919-925 (2022).

Cerqueira-Silva T et al. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COVS.2 among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. The Lancet Infectious Diseases. March 31, 2022 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00140-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00140-2).

Hall V et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. March 31, 2022; N Engl J Med 2022; 386:1207-1220; DOI: 10.1056/NEJMoa2118691.

Iketani, S., Liu, L., Guo, Y. et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. Nature 604, 553-556 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4>.

Nordström P et al. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. The Lancet Infectious Diseases. March 31, 2022 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00143-8).

Wang, K., Jia, Z., Bao, L. et al. Memory B cell repertoire from triple vaccinees against diverse SARS-CoV-2 variants. Nature 603, 919-925 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04466-x>.

Zhou T et al. Structural basis for potent antibody neutralization of SARS-CoV-2 variants including B.1.1.529. Science, 24 Mar 2022, 376 (6591). DOI: 10.1126/science.abn8897.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A PADECER COVID-19

Los primeros estudios epidemiológicos demostraron que la infección por SARS-CoV-2 da lugar a una amplia gama de resultados, que van desde la infección asintomática hasta la neumonía viral potencialmente mortal. Estos estudios se realizaron durante una fase temprana de la pandemia que precede a la aparición de nuevas variantes del virus SARS-CoV-2, y por lo tanto, las variaciones en la cepa viral no explican la variabilidad observada en los resultados. Además, ciertos factores de riesgo clínicos, como el aumento de la edad, el alto índice de masa corporal y el sexo masculino, se asocian con una mayor predisposición a la enfermedad COVID-19 grave, pero estos factores por sí solos no explican completamente la notable variación en los resultados de COVID-19.

Además de la variación inexplicable en la gravedad de la enfermedad una vez infectada, también puede haber factores del huésped asociados con la susceptibilidad a la infección por el virus SARS-CoV-2; sin embargo, tales asociaciones siguen estando mal caracterizadas por dos razones. La primera es que la relación entre la susceptibilidad a la infección (definida como la probabilidad de infectarse dada una exposición al SARS-CoV-2) y un factor huésped se confunde por la naturaleza y el grado de exposición ambiental al virus. Debido a que no es posible medir con precisión la exposición ambiental pasada de un individuo al SARS-CoV-2, es difícil tener en cuenta esta confusión en los estudios epidemiológicos de COVID-19. En segundo lugar, existe una dependencia entre la gravedad de la infección y la susceptibilidad a la infección: si una persona tiene COVID-19 grave, entonces también debe ser susceptible a la infección. Por lo tanto, los factores del huésped que parecen contribuir a la gravedad de la enfermedad pueden ser difíciles de separar de los factores que contribuyen a la susceptibilidad a la infección. Por estas razones, los factores del huésped que pueden contribuir a la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 siguen siendo comprendidos de forma escasa.

Para investigar si la variación genética del huésped contribuye a la susceptibilidad y gravedad de COVID-19, se han realizado múltiples y extensos GWAS de COVID-19. Estos GWAS han identificado diversas asociaciones reproducibles. Por ejemplo, el GWAS más temprano de un resultado de COVID-19, que investigó la insuficiencia respiratoria debido a COVID-19 en comparación con los controles no seleccionados con <5% de seropositividad al SARS-CoV-2, identificó dos *loci*: 3p21.31 (cerca de

SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 y XCR1) y 9q34.2 (cerca de ABO). Las asociaciones en estos *loci* se reprodujeron posteriormente en cohortes independientes de GWAS. Curiosamente, sin embargo, ha habido informes contradictorios sobre si el *locus* ABO se asocia con la gravedad de la infección, la susceptibilidad a la infección o ambas.

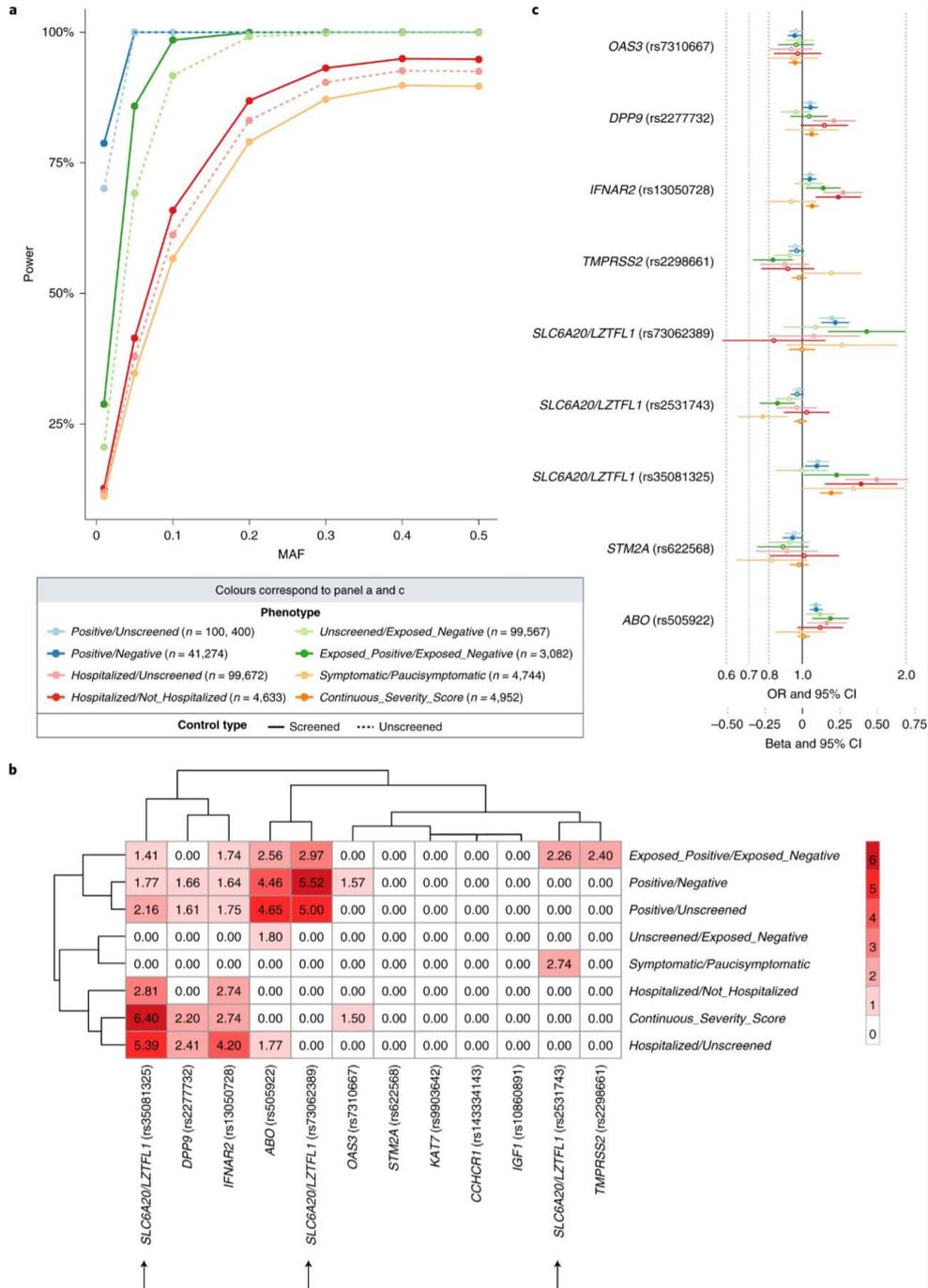
Aunque los GWAS anteriores proporcionan información importante sobre la susceptibilidad y la gravedad de COVID-19, la mayoría de estos estudios determinaron los casos de COVID-19 en clínicas médicas y hospitales, lo que puede conducir a una sobrerrepresentación de casos con resultados graves, como hospitalización, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o ventilación. Por lo tanto, estos fenotipos previamente estudiados ('establecidos') que se pueden recopilar fácilmente de clínicas médicas y hospitales consisten en individuos con COVID-19 con síntomas que son lo suficientemente graves como para buscar atención médica. Dado el amplio perfil de síntomas de las personas con COVID-19, la naturaleza voluntaria y autoinformada del conjunto de datos *AncestryDNA* permite un análisis complementario de fenotipos adicionales que exploran las asociaciones con COVID-19 leve.

En un nuevo estudio, **Genevieve H. L. Roberts** y colegas, del *AncestryDNA* en Lehi, Utah, demuestran que el fenotipado "profundo" basado en resultados autoinformados en una población con una gran proporción de casos leves y subclínicos puede complementar los estudios con la determinación primaria de casos en clínicas. Utilizando la plataforma *AncestryDNA* para realizar una encuesta completa de más de 50 preguntas que recopila información detallada de la experiencia covid-19 de un individuo, compilamos datos de 736 723 participantes.

Los autores recopilaron información sobre el fenotipo de la enfermedad por coronavirus profundo 2019 (COVID-19) en 736 723 participantes; definieron ocho fenotipos relacionados con los resultados de COVID-19: cuatro fenotipos se alinean con las definiciones de COVID-19 previamente estudiadas y cuatro fenotipos "expandidos" que se centran en la susceptibilidad dada la exposición, las manifestaciones clínicas leves y una puntuación agregada de la gravedad de los síntomas. Realizaron un análisis de replicación de 12 asociaciones genéticas COVID-19 previamente informadas con los ocho fenotipos en un meta-análisis trans-ancestral y obtuvieron distintos patrones de asociación en los 12 *loci* con los ocho resultados que se evaluaron. También realizaron un análisis de todo el genoma

en los ocho fenotipos, que no produjo nuevos *loci* significativos en todo el genoma, pero sí sugirió que tres de los cuatro fenotipos COVID-19 "expandidos" tienen un mayor poder para capturar asociaciones genéticas protectoras en relación con los fenotipos estudiados anteriormente.

Genes asociados a susceptibilidad para sufrir infección por SARS-CoV-2.



Roberts, G.H.L., Partha, R., Rhead, B. et al. Expanded COVID-19 phenotype definitions reveal distinct patterns of genetic association and protective effects. Nat Genet 54, 374–381 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01042-x>.

ACE2 INFLUENCIA EL RIESGO Y SEVERIDAD DE COVID-19

La COVID-19 está causada por la infección con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que ingresa en las células huésped humanas a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La COVID-19 abarca desde la infección asintomática hasta la enfermedad grave, incluida la insuficiencia respiratoria y la muerte, provocando más de 5 millones de muertes en todo el mundo desde diciembre de 2019. Los factores de riesgo reportados para COVID-19 grave incluyen sexo masculino, edad avanzada, etnia, obesidad y enfermedades cardiovasculares y respiratorias, entre otros. También se ha demostrado que los factores genéticos del huésped modulan el riesgo de infección y la gravedad de la enfermedad. El mayor estudio de genética humana realizado hasta ahora incluyó datos de 49 562 individuos infectados con SARS-CoV-2 y >1.7 millones de individuos sin registro de infección como controles, e identificó 13 variantes de riesgo comunes independientes, muchas de ellas localizadas en o cerca de genes relacionados con el sistema inmunitario, como IFNAR2 y CXCR6. Los estudios genéticos de variación rara ensayados a través del exoma o la secuenciación del genoma también han sugerido un papel en COVID-19 para los genes en la vía del interferón tipo 1 (IFN), incluido TLR7,13,14,15. Aún así, una comprensión completa de la susceptibilidad genética a la infección por SARS-CoV-2 y la progresión a COVID-19 grave, y la aplicabilidad de estos hallazgos para la predicción del riesgo, no se comprenden completamente.

Julie E. Horowitz y colegas del *Regeneron Genetics Center*, en Tarrytown, New York, a través de un estudio de asociación de todo el genoma, identificaron una variante (rs190509934, frecuencia de alelos menores 0.2-2%) que regula a la baja la expresión de ACE2 en un 37% y reduce el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en un 40%, proporcionando evidencia genética de que los niveles de expresión de ACE2 influyen en el riesgo de COVID-19. También replicaron las asociaciones de seis variantes de riesgo previamente informadas, de las cuales cuatro se asociaron con peores resultados en individuos infectados con el virus (localizados en la vecindad de los genes LZTFL1, MHC, DPP9 e IFNAR2).

Horowitz, J.E., Kosmicki, J.A., Damask, A. et al. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease. *Nat Genet* 54, 382-392 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41588-021-01006-7>.

CIENTOS DE FÁRMACOS ANTI-COVID: PIENSO PARA TODOS

En los últimos dos años, el programa *ACTIV*, dirigido por los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (NIH), ha incluido más de 30 estudios de fármacos contra la COVID-19, 13 de ellos en curso, de una lista de 800 candidatos. Centenares de estudios adicionales se están realizando en diferentes partes del mundo.

Dos años después de la pandemia, con más de un millón de nuevas infecciones y miles de muertes en todo el mundo cada día, COVID-19 continúa tensando los sistemas de atención médica y cobrando un terrible costo humano. Los investigadores han desarrollado un puñado de opciones, incluidos dos medicamentos antivirales orales, *Paxlovid* y *Molnupiravir*, autorizados en algunos países en los últimos meses, que ayudan en ciertas situaciones. Pero las brechas permanecen, y los investigadores creen que este año traerá nuevos medicamentos y nuevos usos para los medicamentos más antiguos, incluidos mejores tratamientos para el COVID-19 leve.

Y aunque las vacunas siguen siendo la forma más importante de controlar la pandemia, todavía existe una necesidad desesperada de mejores terapias para tratar a las personas que no pueden, o eligen no hacerlo, acceder a las vacunas, cuyos sistemas inmunológicos no pueden responder completamente a la vacunación o que experimentan infecciones revolucionarias. Con el tiempo, los investigadores han aumentado la infraestructura de ensayos clínicos, y los repetidos aumentos repentinos del coronavirus SARS-CoV-2 han proporcionado un amplio grupo de posibles participantes en los estudios experimentales.

Al principio de la pandemia, muchas investigaciones se centraron en encontrar formas de tratar a las personas que estaban gravemente enfermas con COVID-19, para salvar vidas y aliviar las presiones sobre los hospitales. A mediados de 2020, los científicos descubrieron que el corticoesteroide dexametasona reducía las respuestas inmunes sobrealimentadas que pueden contribuir a las últimas etapas de la enfermedad grave, pudiendo reducir así las muertes en casos muy graves. Otros medicamentos se dirigen al virus más directamente, pero deben ser administrados por profesionales, lo que limita su uso. El antiviral remdesivir (*Veklury*), fabricado por *Gilead Sciences* en Foster City, California, se administra como infusión, por lo que estaba reservado, hasta hace poco, solo para personas hospitalizadas con COVID-19. El 21 de enero, la FDA autorizó el remdesivir para el tratamiento ambulatorio de personas con alto riesgo de complicaciones de COVID-19.

Varias empresas han desarrollado anticuerpos monoclonales, versiones producidas en masa de los anticuerpos neutralizantes que el sistema inmunitario bombea para unirse y desactivar el SARS-CoV-2. Estas terapias ofrecen otra ruta temprana para el tratamiento, y más de 200 anticuerpos monoclonales están ahora en desarrollo o autorizados. Pero son costosos en comparación con otros tratamientos; son escasos y, a menudo, deben inyectarse. Una excepción reciente es una combinación de dos anticuerpos monoclonales, llamados *Evusheld*. Este medicamento, fabricado por *AstraZeneca* en Cambridge, Reino Unido, se puede inyectar en el músculo, y fue autorizado por la FDA en diciembre pasado para la prevención de COVID-19 en personas con alto riesgo de exposición al SARS-CoV-2.

Con el tiempo, el enfoque comenzó a cambiar a medicamentos que podrían usarse fuera de un entorno hospitalario para tratar enfermedades

leves, con la esperanza de prevenir la progresión a una enfermedad más grave. A finales de 2021, dos tratamientos antivirales, *Lagevrio* (molnupiravir), desarrollado por *Merck*, con sede en Kenilworth, Nueva Jersey, y *Ridgeback Biotherapeutics* en Miami, Florida, y *Paxlovid* (una combinación de dos medicamentos, nirmatrelvir y ritonavir), desarrollado por *Pfizer*, con sede en la ciudad de Nueva York, estaban disponibles como píldoras que se podían tomar en casa.

Ninguno de los dos fármacos es la panacea e incluso podrían causar daños adicionales. Por ejemplo, molnupiravir podría ser capaz de causar mutaciones en el ADN humano, lo que lleva a los reguladores a desaconsejar su uso durante el embarazo. Algunos países, entre ellos Francia y la India, han optado por no autorizarlo. Y el uso de *Paxlovid* podría ser limitado porque podría interactuar con una amplia gama de medicamentos de uso común.

Muchos antivirales en estudio se dirigen a una de las dos proteínas virales clave, con el objetivo de evitar que el virus se replique. Al igual que el molnupiravir, algunos de estos se dirigen a una proteína llamada ARN polimerasa dependiente de ARN. Alrededor

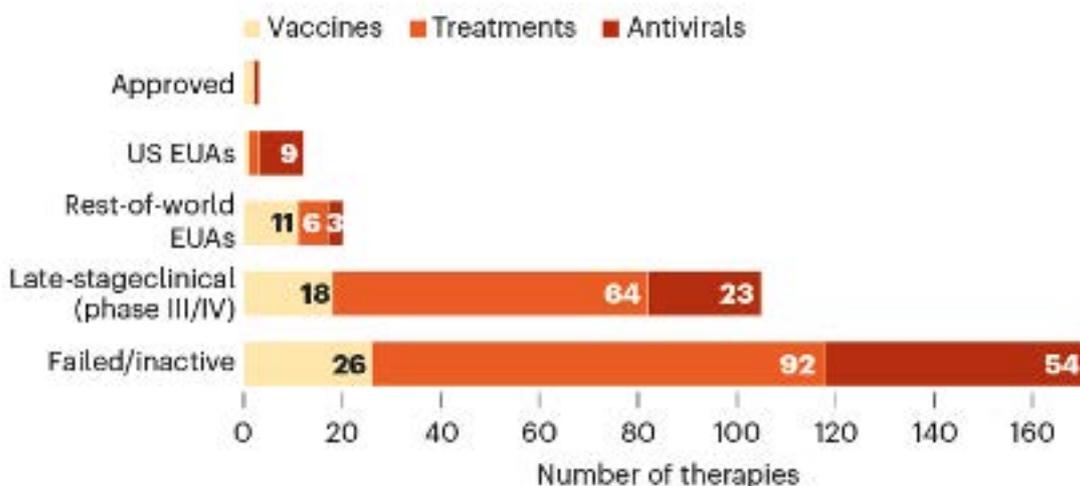
de 40 candidatos están en desarrollo. Otras 180 moléculas actúan como *Paxlovid* y bloquean la proteína proteasa principal del SARS-CoV-2, que es responsable de recortar las proteínas virales en sus formas finales y funcionales. De estos inhibidores de la proteasa, el que más ha progresado es el S-217622, fabricado por *Shionogi* en Osaka, Japón, que se encuentra en ensayos clínicos en etapa tardía.

Otros medicamentos antivirales han sido seleccionados para bloquear las proteínas humanas que el SARS-CoV-2 utiliza para infiltrarse en las células, en lugar de las proteínas virales. Por ejemplo, un medicamento contra el cáncer llamado plitidepsina se dirige a una proteína humana llamada eEF1A, que está involucrada en la producción de proteínas y es importante para la replicación de varios patógenos virales. Se ha demostrado que la plitidepsina reduce la replicación del SARS-CoV-2 en ratones, y ahora se encuentra en ensayos clínicos de fase III. *Camostat*, fabricado por *Ono Pharmaceutical* en Osaka, inhibe una proteasa humana, llamada TMPRSS2, que el SARS-CoV-2 y varios otros coronavirus usan para ingresar a las células humanas. El camostat ya se usa en Japón para tratar afecciones no virales como la pancreatitis.

Fuente: BIO COVID-19 Therapeutic Development Tracker.

BURSTING PIPELINE

Researchers have devised and trialled a litany of compounds against COVID-19 — antivirals to disrupt the virus itself, treatments to improve disease symptoms, and vaccines that provide immunity. More than 100 are in late-stage trials, and a handful have emergency-use authorization (EUA) or are approved.



Data as of 24 February 2022

nature

Los investigadores también quieren saber si los nuevos antivirales orales podrían mejorar los resultados para las personas con COVID-19 grave. Los ensayos clínicos de molnupiravir en personas que han sido hospitalizadas sugieren que estos medicamentos no funcionarían contra la enfermedad moderada o grave, cuando el sistema inmunitario está contribuyendo al daño.

También se están explorando otras opciones para las personas hospitalizadas con COVID-19. Los tratamientos en esta etapa tardía a menudo se centran en el sistema inmunológico, que, azotado por la infección viral, puede comenzar a dañar los propios tejidos del cuerpo. Los medicamentos antiinflamatorios son los primeros de la lista. El programa *Recovery* está analizando dosis más altas de esteroides, como la dexametasona, y varios ensayos están estudiando si los medicamentos para la diabetes llamados inhibidores de SGLT2, que también se cree que tienen propiedades antiinflamatorias, ayudan a las personas con COVID-19 de moderado a grave.

A nivel mundial, algunos de los ensayos más importantes son aquellos que estudian medicamentos ampliamente disponibles desarrollados para tratar otras enfermedades. Muchos extensos ensayos clínicos se centran en terapias que, en muchos países, serán demasiado costosos para ser adquiridos o demasiado difíciles de administrar.

Nature 603, 25-27 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00562-0>.

LA TERCERA MODALIDAD DE VACUNA ARN ANTI-COVID

Una tercera vacuna de ARN mensajero (ARNm) parece haber demostrado su valía contra el COVID-19; y aunque va más de un año por detrás de las vacunas de *Moderna* y *Pfizer-BioNTech*, vistas ahora como *gold standards*, la nueva vacuna puede aportar ventajas significativas: almacenamiento más fácil y menor costo porque su diseño "autoamplificador" permite dosis más pequeñas.

Arcturus Therapeutics, la compañía de San Diego que organizó un ensayo controlado con placebo de su producto en más de 17 000 participantes en Vietnam, anunció en un comunicado de prensa que la vacuna tenía una eficacia del 55% contra el COVID-19 sintomático y proporcionaba una eficacia del 95% contra la enfermedad grave y la muerte.

El éxito de *Arcturus* también puede ayudar a que las vacunas de ARNm sean más accesibles. Este producto incorpora un proceso de liofilización para transformar la solución de ARNm en un polvo que se puede almacenar a temperatura ambiente y luego rehidratar. Esto tiene requisitos de cadena de frío mucho más simples que las vacunas convencionales de ARNm líquidas en uso. Y *Vinbiocare Biotechnology* de Vietnam, que colaboró con *Arcturus* en el ensayo y ha presentado los datos de eficacia a los reguladores del país para la autorización de uso de emergencia, espera fabricar el producto allí.

Las vacunas de *Pfizer-BioNTech* y *Moderna* contienen ARNm que codifica para la proteína espiga del SARS-CoV-2. Cuando se inyectan las vacunas, entregan el ARNm a las células, que hacen copias de espiga y luego eliminan el material genético extraño en unos pocos días. La vacuna autoamplificadora de *Arcturus* y otras en desarrollo incluyen enzimas de alfavirus para copiar repetidamente la cadena genética dentro de una célula y permanecer en el cuerpo durante más del doble de tiempo.

Algunos investigadores han advertido que las vacunas autoamplificadoras no pueden usar una modificación de ARNm que es clave para las vacunas de *Moderna* y *Pfizer-BioNTech*: el reemplazo del bloque de construcción de ARN natural uridina con pseudouridina. Los estudios han demostrado que el intercambio conduce a niveles más altos de la proteína espiga y una menor producción de sustancias químicas inmunes llamadas citoquinas que pueden causar efectos secundarios. Una vacuna convencional de ARNm fabricada por *CureVac* falló en un ensayo de eficacia el año pasado, y algunos científicos sugirieron que esto pudo deberse a que no usaba pseudouridina. Pero Arcturus declara que los hallazgos de eficacia refutan esas preocupaciones.

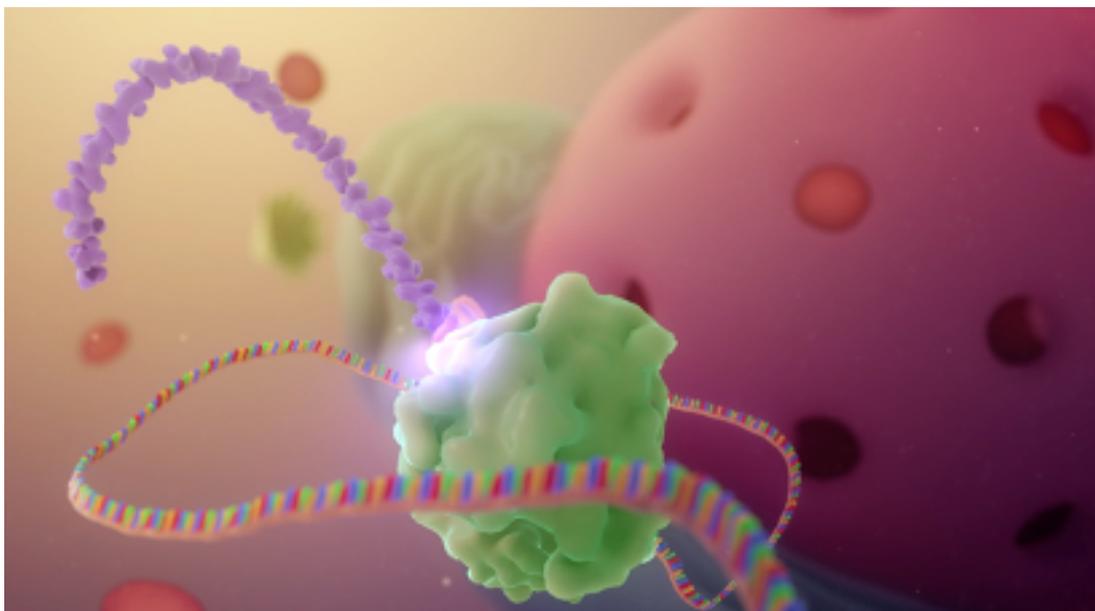
El ensayo, que comenzó en agosto de 2021, dio a los participantes dos dosis de 5 microgramos del ARNm autoamplificador, espaciadas con 28 días de diferencia. Las vacunas de *Pfizer-BioNTech* y *Moderna* utilizan dosis de 30 microgramos y 100 microgramos, respectivamente, para las dos primeras inyecciones.

Al igual que la mayoría de los fabricantes de vacunas COVID-19 con nuevos resultados de ensayos de eficacia, Arcturus solo publicó hallazgos parciales. El resultado final contra la infección sintomática (55% de eficacia) está por debajo del 90% al 95% observado en los ensayos de las dos primeras vacunas de ARNm. Pero esas vacunas se enfrentaron al virus SARS-CoV-2 original. El candidato Arcturus, basado en una cepa similar, tuvo que protegerse contra las variantes

Delta y Omicrón que circulaban en Vietnam durante el ensayo, que han evolucionado dramáticamente a partir de la cepa ancestral, disminuyendo el poder de los anticuerpos activados por la vacuna. La efectividad actual en el mundo real de las vacunas de ARNm existentes puede estar en el mismo estadio. De los 43 casos graves de COVID-19 registrados por Arcturus durante el ensayo, solo dos estaban en el grupo vacunado, y nueve de las 10 personas con COVID-19 que murieron recibieron el placebo.

Una vacuna de ARNm autoamplificante contra la COVID-19 idealmente reemplazaría las dos dosis primarias, dándole un beneficio aún más claro sobre sus parientes convencionales. Un refuerzo meses después aún podría estar justificado, como se recomienda ahora para las vacunas actuales de ARNm. Pero los ARNm autoamplificados también podrían conducir a respuestas inmunes más duraderas.

— La vacuna COVID-19 de Arcturus Therapeutics contiene una hebra de ARN mensajero (multicolor) que se autoamplifica después de la inyección y luego es traducida por las células a la proteína de espiga viral (púrpura). *Science*, 21 Apr 2022.



La colaboración de *Pfizer-BioNTech* y *Moderna* ha recibido intensas críticas por no compartir rápidamente sus técnicas de fabricación y propiedad intelectual con los países en desarrollo, que han tenido relativamente poco acceso a sus vacunas de ARNm. *Arcturus*, por el contrario, en agosto de 2021 acordó un acuerdo de transferencia de tecnología con *Vinbiocare*, que está construyendo una planta en Hanoi para fabricar la vacuna. Pero con gran parte del mundo vacunado, la vacuna *Arcturus* puede estar haciendo su debut demasiado tarde, al menos para la vacunación primaria, según afirma **John Chen** en *Science*.

REACCIÓN INFLAMATORIA MASIVA RESPONSABLE DE COVID GRAVE

El SARS-CoV-2 puede causar dificultad respiratoria aguda y muerte en algunos pacientes. Aunque la enfermedad grave por COVID-19 está relacionada con una inflamación exuberante, no se entiende cómo el SARS-CoV-2 desencadena la inflamación. Los monocitos y macrófagos son células centinela que detectan la infección invasiva para formar inflamasomas que activan la caspasa-1 y la gasdermina D (GSDMD), lo que lleva a la muerte inflamatoria (piroptosis) y a la liberación de potentes mediadores inflamatorios.

Caroline Junqueira y colegas del Departamento de Pediatría de la *Harvard Medical School* de Boston, y del Instituto René Rachou, *Fundação Oswaldo Cruz*, de Belo Horizonte en Brasil, demostraron que alrededor del 6% de los monocitos sanguíneos en pacientes con COVID-19 están infectados con SARS-CoV-2. La infección por monocitos depende de la absorción del virus opsonizado por anticuerpos por los receptores Fc γ . El plasma del receptor de la vacuna no promueve la infección por monocitos dependiente de anticuerpos. El SARS-CoV-2 comienza a replicarse en los monocitos, pero la infección se aborta y el virus infeccioso no se detecta en los sobrenadantes infectados en monocitos de cultivo. En cambio, las células infectadas sufren muerte celular inflamatoria (piroptosis) mediada por la activación de los inflamasomas NLRP3 y AIM2, caspasa-1 y GSDMD. Además, los macrófagos residentes en el tejido, pero no las células epiteliales y endoteliales infectadas, de las autopsias pulmonares COVID-19 han activado inflamasomas. Estos hallazgos, en conjunto, sugieren que la absorción de SARS-CoV-2 mediada por anticuerpos por monocitos/macrófagos desencadena la muerte celular inflamatoria que aborta la producción de virus infecciosos pero causa inflamación sistémica que contribuye a la patogénesis de la COVID-19.

Junqueira, C., Crespo, Â., Ranjbar, S. et al. Fc γ R-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. *Nature* (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>.

04

BREVIALIA



TRATAMIENTOS DE LA CEFALEA EN RACIMOS EPISÓDICA Y CRÓNICA

Las cefalalgias autonómicas del trigémino se asocian con cefalea unilateral y características autonómicas ipsilaterales, como lagrimeo, inyección conjuntival, rinorrea, miosis, ptosis, hiperhidrosis, edema de párpados y enrojecimiento. La cefalea en racimos (CH) es la cefalea primaria más frecuente entre las cefalalgias autonómicas del trigémino, con una prevalencia anual de 1 por 1000.

Hay pocos tratamientos basados en la evidencia disponibles en la CH, ya que es una afección que se ha estudiado poco.

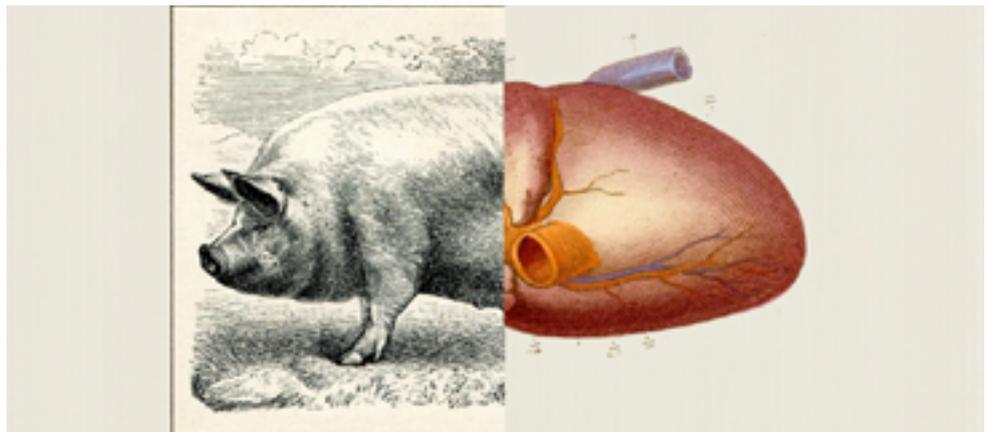
En un estudio de revisión de la literatura existente, **Ioana Medrea** y colegas del Departamento de Neurología de la *SUNY Upstate Medical University* en Syracuse, New York, identificaron 56 estudios: 45 ECA, cuatro estudios solo disponibles en registros de ensayos clínicos y siete estudios observacionales. De los 45 ECA, 20 se centraron en terapias agudas y 25 en terapias preventivas. Para el tratamiento preventivo de la cefalea en racimos, se identificaron ensayos con resultados comunes. Se identificaron nuevos estudios que analizaban la estimulación no invasiva del nervio vago, la estimulación ganglionar esfenopalatina, la prednisona y el oxígeno, publicados desde la revisión sistemática más reciente en el campo, aunque estos tratamientos agudos se identificaron previamente como efectivos. Sin embargo, para los anticuerpos monoclonales del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), galcanezumab demostró efectividad en la cefalea en racimos episódica, pero una falta de efectividad en la cefalea en racimos crónica, y fremanezumab no fue efectivo para la cefalea en racimos episódica ni crónica.

Entre los variados tratamientos encontrados en la literatura destacan los siguientes estudios: Aerosol nasal de dihidroergotamina (DHE)(n=2); Triptanos (n=7) incluyendo zolmitriptán y sumatriptán; Oxígeno de bajo flujo o alto flujo (n = 5), comparaciones de flujo de nivel bajo versus alto, y nuevos modos de suministro, incluido el oxígeno de la válvula de demanda (DVO); Estimulación no invasiva del nervio vago (nVNS; n = 2); Estimulación invasiva del ganglio esfenopalatino (SPG) (n = 2); Somatostatina (n = 1) y pasireotida (n = 1); Lidocaína/cocaína (n = 1); Oxígeno hiperbárico (n = 1). Entre las intervenciones preventivas destacan las siguientes: Inyecciones de bloqueo nervioso con esteroides/anestésico local (n = 2); Verapamilo (n = 2); Valproato (n = 1); Galcanezumab (n = 2); Fremanezumab (n = 3); Prednisona (n = 2); Estimulación cerebral profunda (DBS)(n = 1); nVNS (n = 2); Warfarina (n = 1); Melatonina (n = 1); Capsaicina (n = 1); Misoprostol (n = 1); O2 hiperbárico (n = 1); Triptanos (frovatriptán y sumatriptán); Civamida (n = 1); Litio (n = 2); Candesartán (n = 1); Cimetidina (n = 2); y Tolerancia a nitratos (n = 1). Ninguna de estas terapias ha mostrado efectos claros y replicables.

Medrea I et al. Effects of Acute and Preventive Therapies for Episodic and Chronic Cluster Headache. A Scoping Review of the Literature. *Headache* 2022;62(3):329-362.

CERDOSTRANSGÉNICOSYSERVICIOADOMICILIO DE CARNE PARA ALÉRGICOS

Una compañía de biotecnología que modifica genéticamente a los cerdos para crear órganos que puedan ser trasplantados a las personas ha estado enviando paquetes refrigerados gratuitos de carne de cerdo molida, filetes y chuletas a personas alérgicas a la carne. La compañía estadounidense, *Revivacor*, cría cerdos que están libres de una molécula de azúcar conocida como alfa-gal que hace que el sistema inmunológico humano rechace los órganos de los cerdos. Uno de los corazones de cerdo de la empresa se utilizó en el primer trasplante de corazón de cerdo a un humano. Alfa-gal es también lo que hace que las personas desarrollen una alergia a la carne roja después de una picadura de garrapata. *Revivacor* le ha informado a la FDA que está explorando un negocio de pedidos por correo para personas con síndrome de alfa-gal.



Wang, J., Zhang, Y., Mendonca, C.A. et al. AAV-delivered suppressor tRNA overcomes a nonsense mutation in mice. *Nature* (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04533-3>.

REVOLUCIÓN LEGISLATIVA EN LOS TEST EXPERIMENTALES PARA DESARROLLO FARMACÉUTICO

A los diez meses de que los científicos identificaran el SARS-CoV-2, la Comisión Europea y la FDA habían autorizado vacunas para uso de emergencia, comenzando así programas de inmunización que están salvando muchas vidas. La aprobación regulatoria de las vacunas generalmente tarda diez años. Otra innovación fue permitir que los estudios en humanos comenzaran antes de que se hubieran concluido todas las pruebas estándar en animales. Antes de que comenzaran los ensayos clínicos de las dos vacunas de ARN mensajero en 2020, las compañías farmacéuticas presentaron a los reguladores datos históricos del trabajo en modelos animales, que estudiaron tecnología similar en vacunas contra enfermedades como la rabia. Otros datos provienen de pruebas basadas en células y evaluaciones computacionales de las vacunas experimentales. También se utilizaron técnicas no animales, incluido el uso de anticuerpos monoclonales, células cultivadas y análisis físico-químicos, para garantizar la calidad de cada lote de vacunas.

Merel Ritskes-Hoitinga, profesora del *Evidence-Based Laboratory Animal Science* en la Universidad de los Países Bajos, entrevistó a reguladores, científicos de la industria y otros expertos, y examinó más de 150 presentaciones regulatorias relacionadas con pruebas en humanos y aprobación de emergencia para vacunas COVID-19, para ver cómo los científicos reguladores consideraron formas de mantener la seguridad humana mientras rompían con la tradición. Esta investigadora sostiene que la introducción de alternativas a la experimentación con animales podría producir mejores productos médicos y reducir el costo y el tiempo para llevarlos al mercado.

Las tecnologías y métodos no animales para evaluar los peligros químicos, los riesgos médicos y las terapias se denominan metodologías de nuevo enfoque (NAM). Ya se aplican para desarrollar productos de consumo para su uso fuera del cuerpo. En 2013, la Unión Europea prohibió las pruebas con animales para evaluar si los cosméticos eran seguros. Los métodos celulares y computacionales llenaron estos vacíos experimentales. En 2018, un estudio encontró que la combinación de métodos no animales para predecir la sensibilización de la piel funciona tan bien o mejor que la prueba estándar de ratón (Kleinstreuer et al. Crit. Rev. Toxicol. 48, 359-374; 2018).

Muchos requisitos actuales de pruebas de seguridad surgieron debido a la tragedia y las atrocidades: la FDA, por ejemplo, obtuvo muchos de sus poderes en la década de 1930, después de que las personas fueron envenenadas por un antibiótico disuelto en anticongelante. Se establecieron otras reglas para evitar la repetición de los brutales experimentos médicos nazis y los problemas de desarrollo fetal causados por la droga talidomida.

En la última década, los métodos de prueba alternativos se han vuelto mucho más sofisticados, incluido el uso de cultivos celulares 3D, organoides, tejidos bioimpresos, modelos informáticos y "órganos en un chip", que pueden imitar interacciones como las que existen entre los sistemas digestivo e inmunológico.

El año pasado, la Farmacopea Europea, que establece estándares de calidad para las compañías farmacéuticas en el continente, anunció que, durante cinco años, reemplazaría la prueba convencional en animales para detectar compuestos que inducen fiebre. En la nueva prueba estándar, los medicamentos se agregan a los viales de sangre humana y se monitorizan para ver si activan los monocitos, un tipo de célula inmune. La ironía es que esta alternativa ha sido validada mucho más a fondo que la prueba original del conejo, que se desarrolló a principios del siglo XX y se incorporó a los requisitos reglamentarios por defecto. Se ha necesitado más de una década de diálogo entre científicos académicos y de la industria, evaluadores de riesgos y reguladores para avanzar con una prueba que sea más eficiente, más precisa y más ética.

Tanto el Congreso de los Estados Unidos como el Parlamento Europeo están trabajando en una legislación para reducir los estudios en animales en las pruebas. Los reguladores han establecido grupos de trabajo para apoyar métodos alternativos, pero no hay formas claras y efectivas de progresar. Un paso crucial será la creación de un método formal y simplificado para establecer criterios para validar los NAM.

Nature 604, 599 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01110-6>

MOSQUITOS TRANSGÉNICOS PARA MATAR A LOS MALOS

La firma biotecnológica británica *Oxitec* anuncia los resultados del primer ensayo estadounidense de mosquitos genéticamente modificados para reducir las poblaciones de mosquitos silvestres. *Oxitec* realizó la primera prueba al aire libre de mosquitos genéticamente modificados en los Estados Unidos al colocar cajas de sus huevos en lugares seleccionados en los Cayos de Florida.

Los resultados son positivos, pero aún se necesitan pruebas más grandes para determinar si los insectos pueden lograr el objetivo final de suprimir una población silvestre de mosquitos potencialmente portadores de virus.

El experimento ha estado en marcha desde abril de 2021 en los Cayos de Florida, una cadena de islas tropicales cerca del extremo sur de Florida. *Oxitec*, que desarrolló los insectos, liberó casi cinco millones de mosquitos *Aedes aegypti* diseñados en el transcurso de siete meses, y ahora casi ha completado la monitorización de los sitios de liberación.

Los mosquitos salvajes *A. aegypti* pueden portar virus como el chikungunya, el dengue, el zika y la fiebre amarilla, por lo que los científicos han buscado formas de reducir sus poblaciones. Los machos modificados por *Oxitec* portan un gen que es letal para la descendencia femenina. Si todo va según lo planeado, cuando se liberen en el medio ambiente, los machos modificados se aparearán con hembras salvajes, y sus crías hembras morirán antes de que puedan reproducirse. La descendencia masculina portará el gen y lo transmitirá a la mitad de su progenie. A medida que cada generación se aparea, mueren más hembras, y la población de *A. aegypti* debería disminuir.

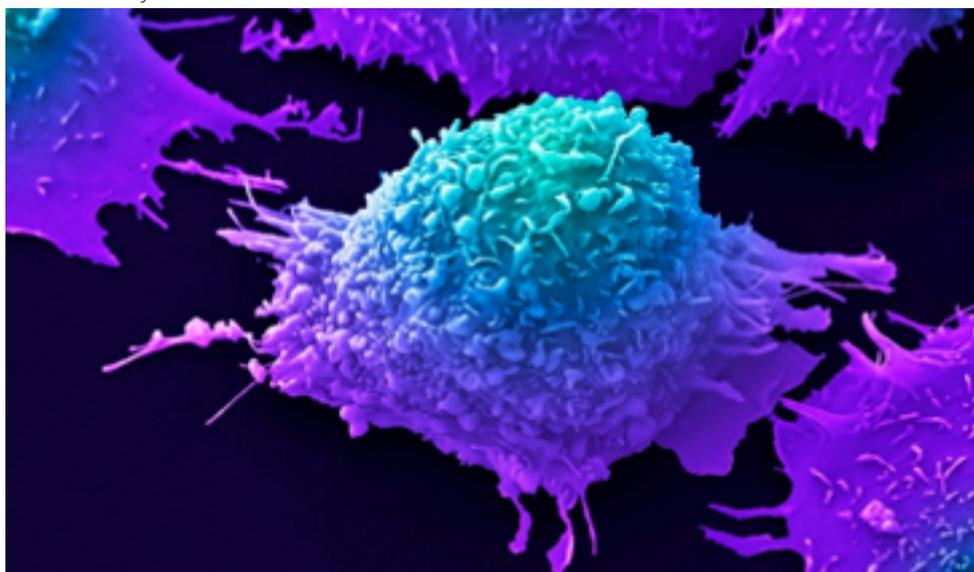
Nature 604, 608-609 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01070-x>

GENÓMICA DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

En el examen de cientos de millones de mutaciones que acechan en los genomas de más de 12 000 tumores, se han identificado patrones de cambios en el ADN que podrían ofrecer pistas sobre las causas genéticas y ambientales del cáncer. El estudio, publicado el 21 de abril en *Science* (Degasperi, A. et al. *Science* 376, eable9283, 2022), es el más grande de su modalidad realizado en todo el mundo. Agrega docenas de entradas al creciente catálogo de "firmas mutacionales" que acompañan al cáncer y, en algunos casos, podría ayudar a los médicos a seleccionar los mejores tratamientos para cada tipo de cáncer en pacientes concretos.

Una célula cancerosa individual puede contener cientos de miles de mutaciones, a veces más de un millón, pero solo un puñado de ellas contribuirá directamente al desarrollo de un tumor. Durante años, los investigadores han estado rastreando datos genómicos en busca de estos impulsores del cáncer, con la esperanza de que pudieran apuntar a nuevas terapias. Las mutaciones restantes, conocidas como "espectadores", también pueden ser informativas. Algunos agentes causantes de cáncer crean patrones característicos de cambios en el ADN. La luz ultravioleta, por ejemplo, puede hacer que una base de ADN, o "letra", llamada citosina, sea reemplazada por otra llamada timina en ciertos sitios del genoma. Tales cambios se encuentran a menudo en los melanomas. Estos patrones de mutaciones se pueden comparar con las huellas de pisadas en una playa. Las huellas pueden parecer aleatorias, pero no lo son, están ocurriendo por una razón muy particular.

—
Célula cancerosa del pulmón. Anne Weston, EM STP, The Francis Crick Institute/Science Photo Library.



El mayor estudio previamente reportado de firmas mutacionales se publicó en 2020 y analizó alrededor de 5000 secuencias de genoma completo de muestras tumorales recogidas en un estudio internacional (Alexandrov, L. B. et al. Nature 578, 94-101, 2020).

En el nuevo estudio, el equipo de investigadores analizó más de 12 000 genomas de cáncer recopilados por el Servicio Nacional de la Salud del Reino Unido como parte del Proyecto *Genomics England 100 000 Genomes*. Luego, los autores utilizaron agrupaciones de datos publicados previamente para verificar sus hallazgos. Esto implicó el desarrollo de nuevas herramientas analíticas y un algoritmo capaz de manejar cientos de miles de mutaciones. El trabajo, que incluyó muestras de 19 tipos de tumores, arrojó docenas de huellas mutacionales previamente desconocidas, algunas de las cuales podrían rastrearse hasta defectos en métodos celulares específicos para reparar el ADN. La búsqueda de firmas raras que ocurren en menos del 1% de los tumores en un órgano determinado probablemente continuará a medida que los proyectos de genoma del cáncer florezcan en todo el mundo.

Nature 604, 609 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01095-2>

EL GENOTIPO ABO ALTERA EL MICROBIOMA INTESTINAL

La composición del microbioma intestinal varía considerablemente entre individuos y se correlaciona con la salud. Comprender hasta qué punto y cómo la genética del huésped contribuye a esta variación es primordial, pero ha demostrado ser difícil ya que se han replicado pocas asociaciones, particularmente en humanos. El grupo de **Hui Yang**, del *National Key Laboratory for Swine genetic improvement and production technology*, del Ministerio de Ciencia y Tecnología de China estudió el efecto del genotipo huésped en la composición de la microbiota intestinal en una gran población de cerdos mosaico. En condiciones de diversidad genética exacerbada y uniformidad ambiental, la composición de la microbiota y la abundancia de taxones específicos son hereditarios. Un locus de rasgo cuantitativo que afecta la abundancia de especies de *Erysipelotrichaceae* es causado por una deleción de 2.3 Kb en el gen N-acetil-galactosaminil-transferasa que sustenta el grupo sanguíneo ABO en humanos. Esta eliminación es un polimorfismo transespecie de ≥ 3.5 millones de años de antigüedad en equilibrio selectivo, que disminuye las concentraciones de N-acetil-galactosamina en el intestino, reduciendo así la abundancia de *Erysipelotrichaceae*, responsable de importar y catabolizar N-acetil-galactosamina. Estos resultados proporcionan evidencias muy sólidas de un efecto del genotipo del huésped en la abundancia de bacterias específicas en el intestino combinado con información sobre los mecanismos moleculares que sustentan esta asociación.

Yang, H., Wu, J., Huang, X. et al. ABO genotype alters the gut microbiota by regulating GalNAc levels in pigs. *Nature* (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04769-z>

CIRCUITOS NEUROINMUNO - CARDIOVASCULARES QUE REGULAN LA ARTERIOSCLEROSIS

Las placas ateroscleróticas se desarrollan en la capa íntima interna de las arterias y pueden causar ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Como las placas carecen de inervación, los efectos del control neuronal sobre la aterosclerosis siguen sin estar claros. Sin embargo, el sistema inmunitario responde a las placas formando infiltrados leucocitarios en la capa externa de las arterias del tejido conectivo (la adventicia). Debido a que el sistema nervioso periférico utiliza la adventicia como su principal conducto para alcanzar objetivos distantes, se postuló que el sistema nervioso periférico podría interactuar directamente con las arterias enfermas. En estudios realizados en Alemania y China, liderados por **Sarajo K. Mohanta**, se observó que inesperadamente, las interfaces cardiovasculares neuroinmunes (NICIs) generalizadas surgían en segmentos de adventicias enfermas de aterosclerosis humana y de ratón que mostraron redes de axones expandidas, incluidos conos de crecimiento en las terminaciones de los axones cerca de las células inmunes y las células del músculo liso medio. Los NICIs de ratón establecieron un circuito estructural arteria-cerebro (ABC): las aferencias nociceptivas adventicias abdominales ingresan al sistema nervioso central a través de los ganglios de la raíz dorsal T6-T13 de la médula espinal y se rastrearon en regiones cerebrales superiores, incluidas las neuronas parabraquial y amígdala central; y las neuronas eferentes simpáticas proyectan desde las neuronas medulares e hipotalámicas a la adventicia a través de las neuronas intermediolaterales espinales y los ganglios de la cadena celíaca y simpática. Además, se activan los componentes del sistema nervioso periférico ABC: las actividades del nervio vago simpático esplénico y celíaco aumentan en paralelo a la progresión de la enfermedad, mientras que la ganglionectomía celíaca conduce a la desintegración de los NICIs adventicios, reduce la progresión de la enfermedad y mejora la estabilidad de la placa. Por lo tanto, el sistema nervioso periférico utiliza NICIs para ensamblar un ABC estructural, y la intervención terapéutica en el ABC atenúa la aterosclerosis.

Mohanta, S.K., Peng, L., Li, Y. et al. Neuroimmune cardiovascular interfaces control atherosclerosis. *Nature* (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04673-6>

MOSAICISMO SOMÁTICO CLONAL EN EL DESARROLLO DEL NEOCÓRTEX CEREBRAL

La estructura de la neocorteza humana subyace a los rasgos específicos de la especie y refleja intrincados programas de desarrollo. **Martin W. Breuss, Xiaoxu Yang, Johannes C. M. Schlachetzki, Danny Antaki, Joseph G. Gleeson** y colegas del Departamento de Neurociencias de la Universidad de California en San Diego, reconstruyeron los procesos que ocurren durante el desarrollo temprano mediante el muestreo de tejidos humanos adultos. Analizaron clones neocorticales en un cerebro humano *post mortem* a través de una evaluación integral del mosaicismo somático cerebral, actuando como registradores de linaje neutro. Combinaron el muestreo de 25 ubicaciones anatómicas distintas con la secuenciación profunda del genoma completo en un individuo fallecido neurotípico y confirmaron los resultados con 5 muestras recolectadas de cada uno de los tres donantes adicionales. Identificaron 259 variantes de mosaico en el caso índice y encontraron que los clones derivados después de la acumulación de 90-200 progenitores en la corteza cerebral tendían a respetar el eje de la línea media, mucho antes de los ejes anterior-posterior o ventral-dorsal, lo que representa una jerarquía secundaria siguiendo el patrón general de los dominios del cerebro anterior y del cerebro posterior. Los clones a través de células derivadas neocorticalmente fueron consistentes con un origen dual de poblaciones celulares dorsales y ventrales, similar a los roedores, mientras que el linaje de la microglía parecía distinto de otras células cerebrales residentes. Estos datos proporcionan un análisis exhaustivo del mosaicismo somático cerebral a través de la neocorteza y demuestran los orígenes celulares y los patrones de distribución de progenitores dentro del cerebro humano.

Breuss, M.W., Yang, X., Schlachetzki, J.C.M. et al.
Somatic mosaicism reveals clonal distributions of
neocortical development. *Nature* 604, 689–696 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04602-7>.

CAMBIOS GENÓMICOS SOMÁTICOS EN NEURONAS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo común, progresivo y mortal asociado a la edad que se caracteriza por la pérdida neuronal y la deposición estereotipada de proteínas mal plegadas. La formación de oligómeros de β -amiloide puede iniciar la patogénesis de la enfermedad, desencadenando una cascada de eventos que incluyen el desarrollo de ovillos neurofibrilares Tau y estrés oxidativo. La deposición de Tau, que se correlaciona más estrechamente con las características clínicas, progresa topográficamente a lo largo del curso de la enfermedad desde las estructuras del lóbulo temporal medial hasta el neocórtex, como se delinea en el sistema de estadificación de Braak.

Las mutaciones somáticas se producen en tejidos humanos sanos, incluyendo neuronas postmitóticas en las que se acumulan durante el envejecimiento en un proceso conocido como genosenio. El análisis de las firmas mutacionales somáticas puede identificar las fuerzas mutagénicas responsables, incluida la irradiación ultravioleta en cánceres expuestos al sol y los hidrocarburos aromáticos policíclicos asociados al tabaco en cánceres de pulmón. En neuronas humanas, el análisis de firmas mutacionales ha revelado que las variantes somáticas de un solo nucleótido (sSNV) son el resultado de múltiples fuerzas mutagénicas, que potencialmente incluyen la oxidación de nucleótidos de ADN. La EA muestra un aumento del estrés oxidativo y nucleótidos dañados, pero no se conoce hasta qué punto estos nucleótidos dañados son eliminados por múltiples procesos de reparación del ADN, y si dan lugar a mutaciones persistentes en el ADN, produciendo efectos permanentes sobre la estructura del genoma o la transcripción. Los métodos a granel, incluida la secuenciación dirigida de genes y la secuenciación de una sola molécula, han perfilado aspectos de la genética somática de la EA, pero la EA no ha sido examinada hasta donde sabemos a nivel de genomas celulares individuales. Los mecanismos específicos de daño genómico afectan a las neuronas EA, tal como demuestra la secuenciación del genoma completo de una sola célula (scWGS) de cerebros con EA.

Durante el envejecimiento normal, las neuronas acumulan progresivamente mutaciones somáticas a tasas similares a las de las células en división, lo que sugiere que factores genéticos, exposiciones ambientales o estados de enfermedad podrían influir en esta acumulación. **Michael B. Miller** y colegas de la División de Neuropatología del *Brigham and Women's Hospital*, en la *Harvard Medical School de Boston*, Massachusetts, analizaron los datos de secuenciación del genoma completo de una sola célula de 319 neuronas de la corteza prefrontal y el hipocampo de individuos con enfermedad de Alzheimer e individuos de control neurotípico. Encontraron que las alteraciones somáticas del ADN aumentan en individuos con enfermedad de Alzheimer, con patrones moleculares distintos. Las neuronas normales acumulan mutaciones principalmente en un patrón relacionado con la edad (firma A), que se asemeja mucho a las firmas mutacionales "tipo reloj" que se han descrito previamente en células sanas y cancerosas. En las neuronas afectadas por la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones adicionales del ADN son impulsadas por procesos distintos (firma C) que resaltan C>A y otros cambios específicos de nucleótidos. Estos cambios implican potencialmente la oxidación de nucleótidos, que aumenta en las neuronas afectadas por la enfermedad de Alzheimer *in situ*. Los genes expresados exhiben un daño específico de la firma, y las mutaciones muestran un sesgo de la cadena transcripcional, lo que sugiere que la reparación por escisión de nucleótidos acoplados a la transcripción tiene un papel en la generación de mutaciones. Las alteraciones en la enfermedad de Alzheimer afectan a los exones codificantes y se predice que crearán células *knockout* genéticas disfuncionales y estrés proteostático. Estos resultados sugieren que los mecanismos patógenos conocidos en la enfermedad de Alzheimer pueden conducir a un daño genómico en las neuronas que puede afectar progresivamente la función. La acumulación aberrante de alteraciones del ADN en la neurodegeneración proporciona información sobre la cascada de eventos moleculares y celulares que se producen en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Miller, M.B., Huang, A.Y., Kim, J. et al. Somatic genomic changes in single Alzheimer's disease neurons. *Nature* 604, 714-722 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04640-1>

COMPUTERIZACIÓN DE ANÁLISIS GENÓMICO TUMORAL

El análisis de genomas de cáncer utilizando tecnologías de secuenciación de alto rendimiento puede proporcionar una visión integral del panorama mutacional de los tumores humanos, desde mutaciones de base única hasta eventos cromosómicos o a escala de genoma completo. La secuenciación del exoma y la secuenciación del genoma completo (WGS) se han convertido en un lugar común para caracterizar las alteraciones genómicas en los estudios de investigación, mientras que la secuenciación dirigida de genes seleccionados es rutinaria para detectar mutaciones de puntos críticos terapéuticamente relevantes en la práctica clínica.

Con un número cada vez mayor de genomas tumorales secuenciados, los investigadores han ampliado el catálogo de mutaciones "conductoras" en múltiples tipos de cáncer, incluidos los tumores primarios y metastásicos, han descrito una amplia gama de variaciones estructurales complejas; han desentrañado los patrones mutacionales que configuran la evolución y heterogeneidad tumoral; han examinado el papel de las mutaciones no codificantes en el cáncer; y han dilucidado los mecanismos moleculares de evasión inmune tumoral subyacente y resistencia a la terapia anticancerígena. En un compendio reciente de artículos, los investigadores del proyecto *Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes* (PCAWG), dentro del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, informaron del análisis de los datos de WGS para 2658 tumores primarios que abarcan 38 tipos de tumores. Estos trabajos destacaron la diversidad de reordenamientos somáticos, extrajeron un conjunto completo de firmas mutacionales, reconstruyeron historias evolutivas, delinearon alteraciones a nivel de ARN, caracterizaron mutaciones en ADN mitocondrial, examinaron eventos de retrotransposición somática, detectaron asociaciones con virus e identificaron eventos de cromotripsis.

La caracterización precisa de las alteraciones somáticas a partir de los datos de secuenciación del genoma es fundamental para obtener conocimientos biológicos. A pesar de los avances en el desarrollo de algoritmos, las aplicaciones de diferentes métodos a menudo dan resultados discordantes, especialmente para variantes

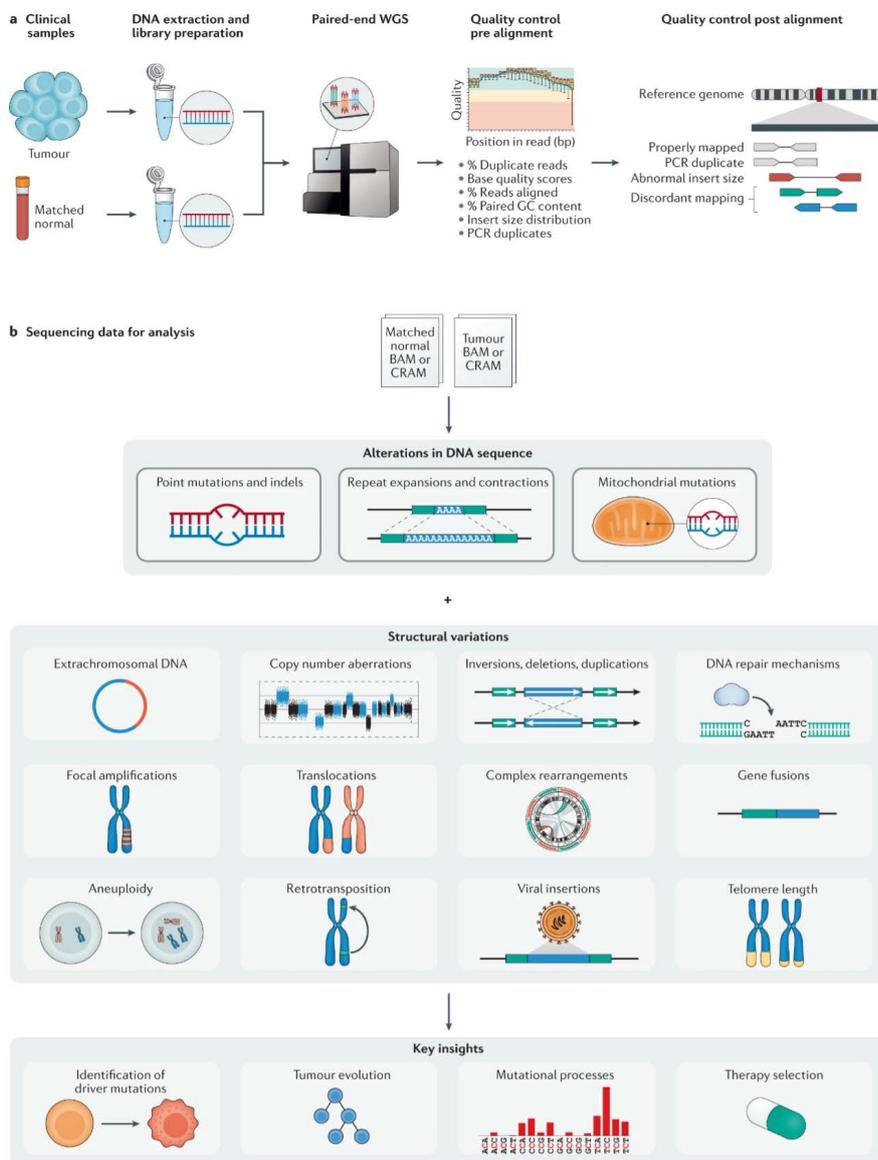
presentes en una pequeña fracción de células o tipos de variantes distintas de las sustituciones de un solo nucleótido. Varios desafíos fundamentales también están asociados con las tecnologías actuales de secuenciación del genoma. Por ejemplo, la secuenciación de lectura corta (lecturas de 100-150 pb) en la plataforma dominante *Illumina* plantea limitaciones inherentes a la reconstrucción del genoma tumoral, especialmente en regiones repetitivas y para alteraciones estructurales complejas. Dado el costo de la secuenciación, los ensayos actuales también imponen una compensación entre la profundidad de la secuenciación y la cobertura del genoma: WGS ofrece cobertura del genoma completo pero con una profundidad limitada (típicamente 30-60×), lo que hace que las variantes presentes en una pequeña fracción de células sean difíciles de detectar, mientras que la secuenciación dirigida (o "panel") de un subconjunto de genes ofrece una alta profundidad (típicamente 500-1,000×) pero baja sensibilidad para las variantes de número de copia (CNV) y pasa por alto casi todas las variantes estructurales (SV). La secuenciación del exoma ofrece un compromiso (típicamente una profundidad de ~ 100-200×), aunque se está volviendo menos común a medida que el costo de WGS ha disminuido.

En la última década, hemos sido testigos de un tremendo crecimiento en la capacidad de secuenciación, acompañado de una creciente sofisticación en las herramientas computacionales. Como la secuenciación del ADN es ahora una herramienta básica, la cantidad de datos generados por la comunidad de investigación del cáncer continuará aumentando. Para aprovechar el potencial de estos datos, se necesitará una consolidación efectiva de los datos y su análisis integrador utilizando herramientas eficientes basadas en la nube. Los recientes esfuerzos del Consorcio PCAWG fueron ejemplares, sin embargo, hay decenas o cientos de miles de genomas que han sido perfilados pero que no se están utilizando completamente. El acceso y la utilización de los datos a menudo son limitados debido, por ejemplo, al lenguaje restrictivo en los formularios de consentimiento del paciente, las regulaciones gubernamentales, especialmente para compartir entre países, y la anotación incompleta de los datos por parte de los investigadores que los envían. La mejora de las prácticas de intercambio de datos y el desarrollo de una infraestructura escalable basada en la nube para el almacenamiento, el análisis y el intercambio de datos genómicos serán esenciales para que los investigadores utilicen todos los datos de secuenciación disponibles.

Para las herramientas analíticas, prevemos nuevos y emocionantes conocimientos a partir de la integración de datos genómicos con otras modalidades de datos, como datos de imágenes e histopatología, así como un papel cada vez mayor para los métodos basados en el aprendizaje profundo. El desarrollo de nuevos métodos de extracción y extraer información clínica de los registros electrónicos de salud también proporcionará nuevas dimensiones a la interpretación de los datos genómicos en el contexto de la progresión de la enfermedad. Las nuevas tecnologías que destacarán en los próximos años incluyen técnicas no invasivas basadas en ADN tumoral circulante para caracterizar la heterogeneidad tumoral y monitorizar la enfermedad; tecnologías de lectura prolongada que pueden superar muchas de las limitaciones, especialmente en la caracterización de las

regiones repetitivas; y tecnologías de secuenciación de ADN unicelular, ayudadas por técnicas mejoradas de amplificación de ADN y con perfilado concurrente del ARN o epigenoma de las mismas células, para evaluar la heterogeneidad celular y la evolución clonal a alta resolución. Todas estas tecnologías requerirán el desarrollo de herramientas bioinformáticas innovadoras para el análisis, la visualización y la interpretación.

Proceso analítico para computerización de información genómica en cáncer



Cortés-Ciriano, I., Gulhan, D.C., Lee, J.J.K. et al. Computational analysis of cancer genome sequencing data. *Nat Rev Genet* 23, 298-314 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41576-021-00431-y>

MARCADORES EPIGENÉTICOS DE CÁNCER CERVICAL

El cáncer de cuello uterino (CC) es el cuarto cáncer más común en mujeres. El CC causa en China China 106 000 casos y 48 000 muertes. El cáncer de cuello uterino incluye dos tipos patológicos principales: carcinoma de células escamosas (SCC) y adenocarcinoma (CA). SCC es el tipo patológico más común que cubre del 75% al 80% de los casos, seguido de AC, que representa del 10.0% al 25.0%. Recientemente, un estudio de asociación de todo el genoma encontró que los factores genéticos del huésped podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de CC. Muchos estudios se han centrado en la desregulación de los ARN largos no codificantes (lncRNAs) en los genes del huésped, porque desempeñan funciones reguladoras críticas en los cánceres como supresores de tumores o lncRNAs oncogénicos.

El ARN no codificante antisentido en el *locus* INK4 (ANRIL) se encuentra en el cromosoma 9p21, que se asocia con diferentes tipos de cáncer. Además del ANRIL, la transcripción 1 del adenocarcinoma de pulmón asociado a metástasis (MALAT1), localizada en el cromosoma 11q13.1, participa en cambios epigenéticos, cambios en la expresión génica y empalme alternativo, que es también asociado con diferentes tipos de cáncer.

Muchos estudios han informado que los polimorfismos de los lncRNAs podrían influir en la interacción entre lncRNAs y otras moléculas y están asociados con el desarrollo de cáncer. En 2017, se estudió la asociación entre cuatro SNPs de ANRIL (rs1333045, rs4977574, rs1333048 y rs10757278) e hiperplasia benigna de próstata y cáncer de próstata, habiéndose podido demostrar que rs4977574, rs1333048 y rs10757278 se asociaron con hiperplasia benigna de próstata y riesgo de cáncer de próstata. En 2019, se identificó la asociación entre los TAGSNP de MALAT1 (rs11227209, rs619586, rs664589 y rs3200401) y carcinoma de células escamosas (SCC). rs3200401C se asocia con un mayor riesgo de SCC.

El grupo de **Yueting Yao**, del Departamento de Oncología Ginecológica, en la Universidad de Kunming, en Yunnan, China, genotipó cuatro SNPs (rs1333045, rs4977574, rs1333048 y rs10757278) en ANRIL y cuatro SNPs (rs11227209, rs619586, rs664589 y rs3200401) en MALAT1 en pacientes con CC e individuos sanos; y los autores chinos comprobaron que las frecuencias de alelo y genotipo de rs3200401 en MALAT1 eran significativamente diferentes entre los grupos control y CC. Las frecuencias de alelos y genotipos de rs4977574 en ANRIL también eran diferentes entre los grupos control y CC. El alelo A podría ser un factor protector para CC. Los alelos de rs3200401 en MALAT1 mostraban diferencias significativas entre controles y casos con adenocarcinoma (CA) y CC de células escamosas (SCC). El alelo rs3200401C podría ser un factor de protección para CA y SCC y el alelo rs3200401C podría ser un factor protector para el desarrollo del cáncer de cuello uterino en estadio I. Estos resultados indican que rs3200401 en MALAT1 y rs4977574 en ANRIL podrían desempeñar un papel clave en el desarrollo de CC.

Yao Y et al. Association of Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) ANRIL and MALAT1 Polymorphism with Cervical Cancer. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*,

https://www.dovepress.com/article_74705.t159117461.

ADN REPETITIVO QUE CAUSA ENFERMEDADES

En 1988, los médicos-científicos que estudiaban la base genética de la hemofilia descubrieron inserciones patógenas largas intercaladas del elemento 1 (LINE-1) en el gen del factor VIII de coagulación. Era una evidencia inequívoca de un nuevo mecanismo mutagénico en humanos: inserciones de elementos genéticos móviles (transposones) que se originan a partir de secuencias en su mayoría silenciosas y repetitivas del genoma humano. En los años siguientes, la mutagénesis insercional demostró ser una causa recurrente, aunque poco común, de enfermedad genética. Ahora, un cambio de paradigma está poniendo un nuevo énfasis en el control de transposones como una función celular vital que se ve comprometida y potencialmente contribuye a muchas enfermedades. La expresión y la actividad del transposón son quizás más evidentes en los cánceres, aunque la expresión aberrante de LINE-1, retrovirus endógenos (ERV) y otras repeticiones también se han invocado como una dimensión de las enfermedades del desarrollo, degenerativas y autoinmunes.

El genoma humano, al igual que otros genomas eucariotas complejos, está lleno de ADN altamente repetitivo atribuible a la actividad de secuencias genéticas autopropagadoras. En los seres humanos, este paisaje está dominado por retrotransposones que hacen nuevas copias de sí mismos al ser transcritos primero a intermedios de ARN y luego transcritos inversamente a ADNc que finalmente se integra en el genoma. En total, casi la mitad del genoma nuclear humano es derivado de transposones, un registro de la actividad de varios tipos de retrotransposones durante milenios. La abrumadora mayoría de estas secuencias están incompletas o mutadas y ya no están activas como elementos móviles; sin embargo, hay excepciones. Las subfamilias de LINE-1 conservan la capacidad de codificar proteínas que hacen nuevas copias genómicas de LINE-1 y otras repeticiones no codificantes, como elementos intercalados cortos (SENO) de Alu y elementos compuestos de repetición en tándem de número variable SINE (VNTR)-Alu (SVA). Otras funciones pueden residir en elementos transponibles que ahora están inactivos como mutágenos insercionales. Por ejemplo, muchos ERV [secuencias de repetición terminal larga (LTR)] contienen promotores o potenciadores fuertes que pueden actuar sobre genes cercanos. En diversos grados, estos elementos

también conservan la capacidad residual de codificación de proteínas.

Las secuencias LINE-1 hacen copias de sí mismas produciendo un intermedio de ARN bicistrónico de 6 kilobases (kb) transcrito a partir de un promotor interno de la ARN polimerasa II. El primero de sus marcos de lectura abiertos (ORF) codifica ORF1p, que forma un homotrímero de unión a ARN. El segundo ORF codifica ORF2p, que abarca los dominios de endonucleasa y transcriptasa inversa, que son responsables de hacer copias de ADNc del ARN LINE-1 e insertarlas en el genoma. Las funciones ORF2p también pueden ser cooptadas por elementos Alu y SVA no codificantes para transcribir e integrar sus secuencias en el genoma en lugar del ARN LINE-1 que codifica proteínas. Colectivamente, las inserciones de LINE-1, Alu y SVA son causas poco comunes pero recurrentes de mutación genética, lo que lleva a varias enfermedades genéticas constitucionales. En casi todos los casos, el elemento transponible se inserta en una porción crítica de un gen y causa un alelo de pérdida de función.

Las inserciones que causan enfermedades pueden ocurrir o ser transmitidas por la línea germinal y, por lo tanto, establecer una frecuencia de alelos en una población humana. Otro efecto de la transmisión de la línea germinal es que cada individuo hereda un complemento diferente de transposones activos. De ello se deduce que la expresión de los elementos móviles y la carga de la retrotransposición varían, en consecuencia, de persona a persona, y se desconoce si existen límites a lo tolerable. Durante el desarrollo y en adultos, la transposición puede contribuir a la heterogeneidad genética en varios tejidos (mosaicismo somático), pero es difícil saber en qué grado y si es patógena. La actividad basal puede ser fisiológica. Se ha planteado la hipótesis de que la retrotransposición somática es una fuente de diversidad genética funcional en el desarrollo neuronal normal. Sin embargo, los experimentos de secuenciación de una sola célula indican que el nivel de inserciones adquiridas somáticamente en las neuronas es muy bajo, lo que hace que un papel requerido para estas inserciones en el desarrollo normal parezca poco probable.

Al igual que la expresión génica, los patrones de expresión de elementos transponibles son específicos del tipo de célula y pueden apartarse de lo normal en estados enfermos. Por ejemplo, la hipometilación del promotor LINE-1 y la sobreexpresión de LINE-1 son características distintivas de muchos cánceres, y ORF1p se acumula en varias de las neoplasias malignas humanas más comunes y comúnmente letales en asociación con la pérdida del gen supresor de tumores TP53. Otros tipos de retroelementos también muestran una expresión alterada en los cánceres. Esto inspira preguntas prácticas, como si estos pueden usarse como biomarcadores de la enfermedad, así como preguntas más fundamentales, como qué mecanismos reguladores son responsables de la expresión de elementos transponibles y si la expresión de elementos transponibles es epifenomenal o causa malignidad.

Las secuencias reguladoras codificadas por elementos transponibles pueden alterar los estados de cromatina y afectar la expresión génica cercana. Por lo tanto, la activación del transposón puede ser la base o coordinarse con los cambios en la expresión génica que promueven la transformación, aunque las demostraciones de esto son limitadas. Hay casos en los que un individuo ha heredado un locus LINE-

1 que escapó del silenciamiento por metilación del promotor y pasó a "impulsar" el desarrollo del tumor a través de la mutagénesis insercional, interrumpiendo la expresión del gen supresor de tumores de poliposis adenomatosa coli (APC) en el epitelio colónico y conduciendo al cáncer de colon. Sin embargo, las mutaciones manifiestas que impulsan el cáncer como estas son raras.

Las inserciones LINE-1 adquiridas somáticamente que parecen ser "pasajeros" (alteraciones no conductoras) en los genomas del cáncer son mucho más comunes. Estudios recientes indican que los intermedios de inserción LINE-1 pueden causar reordenamientos cromosómicos y plantear barreras para la replicación del ADN. Estos datos sugieren que las lesiones de ADN inducidas durante la transposición pueden tener funciones poco reconocidas en la configuración de los genomas del cáncer y que la adquisición de tolerancia para la actividad de LINE-1 puede ser un requisito previo para la tumorigénesis.

Burns KH. Repetitive DNA in disease. *Science*, 21 Apr 2022, 376 (6591):353-354. DOI: 10.1126/science.abl7399.

ACUMULACIÓN DE DEFECTOS GENÓMICOS EN EL CÁNCER

Las firmas mutacionales (huellas del daño del ADN y los procesos de reparación que han estado operativos durante la tumorigénesis) proporcionan información sobre las causas ambientales y endógenas del cáncer de cada paciente. Los estudios de secuenciación del genoma del cáncer permiten la exploración de firmas mutacionales.

Andrea Degasperi y colegas del Departamento de Genética Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cambridge, en Reino Unido, investigaron un gran número de cánceres secuenciados con genoma completo de muchos tipos de tumores. Estos autores presentaron un análisis de firmas mutacionales de 12 222 cánceres secuenciados con genoma completo recopilados prospectivamente a través del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS) para el Proyecto 100.000 Genomas. Se identificaron las firmas de sustitución de base única (SBS) y sustitución de doble base (DBS) de forma independiente en cada órgano. Explotando esta cohorte inusualmente grande, desarrollaron un método para mejorar la discriminación de los procesos mutacionales comunes de los procesos mutagénicos raros y de menor frecuencia.

Cada órgano contenía un número limitado de firmas comunes de SBS (típicamente entre 5 y 10). El número de firmas comunes fue independiente del tamaño de la cohorte. Por el contrario, el número de firmas raras dependía del tamaño de la muestra, ya que la probabilidad de detectar una firma rara es una función de su prevalencia en la población. El mismo proceso biológico produjo firmas ligeramente diferentes en diversos tejidos, reforzando que las firmas mutacionales son específicas del tejido. Se obtuvieron 82 firmas de referencia SBS de alta fiabilidad y 27 firmas de referencia DBS de alta fiabilidad. La comparación con firmas mutacionales previamente informadas, identificaron 40 y 18 firmas SBS y DBS previamente no identificadas, respectivamente.

Degasperi A et al. Substitution mutational signatures in whole-genome-sequenced cancers in the UK population. *Science*, 22 Apr 2022, 376 (6591). DOI: 10.1126/science.abi9283

MUTACIONES NO CODIFICANTES EN CÁNCER

Se han realizado numerosos esfuerzos a gran escala para catalogar y comprender la biología de las mutaciones asociadas con el cáncer en regiones que codifican directamente las proteínas. Gran parte del genoma, sin embargo, consiste en regiones no codificantes que no codifican directamente proteínas específicas, sino que realizan otras funciones, como la regulación de la expresión de proteínas. Estas regiones del genoma también pueden desempeñar un papel clave en el cáncer. **Felix Dietlein** y sus colegas del Departamento de Oncología Médica del *Dana-Farber Cancer Institute* en la *Harvard Medical School* de Boston desarrollaron un enfoque computacional para detectar sistemáticamente mutaciones asociadas con el cáncer en regiones no codificantes de diferentes tipos de cáncer y examinaron directamente la función biológica de una de esas regiones involucradas en el cáncer de mama. Utilizando este enfoque de todo el genoma, los investigadores deberían poder examinar exhaustivamente las contribuciones de las regiones no codificantes al desarrollo del cáncer.

Un sello distintivo central del desarrollo tumoral es que las células cancerosas adquieren mutaciones somáticas en sus genomas que no están presentes en el tejido normal. Algunas mutaciones son impulsoras y contribuyen al crecimiento de las células tumorales, pero muchas otras son pasajeras sin efectos aparentes en la biología tumoral. Durante la última década, las mutaciones impulsoras se han caracterizado exhaustivamente en regiones genómicas codificantes de proteínas mediante el análisis de datos de secuenciación de miles de pares de tumores normales. Esta caracterización en regiones codificantes de proteínas ha producido una gran cantidad de conocimientos sobre la biología tumoral, incluidos muchos objetivos farmacológicos inspirados en el genoma. Sin embargo, el papel de las mutaciones somáticas en el otro 98% del genoma del cáncer, el genoma no codificante, sigue siendo incompletamente entendido.

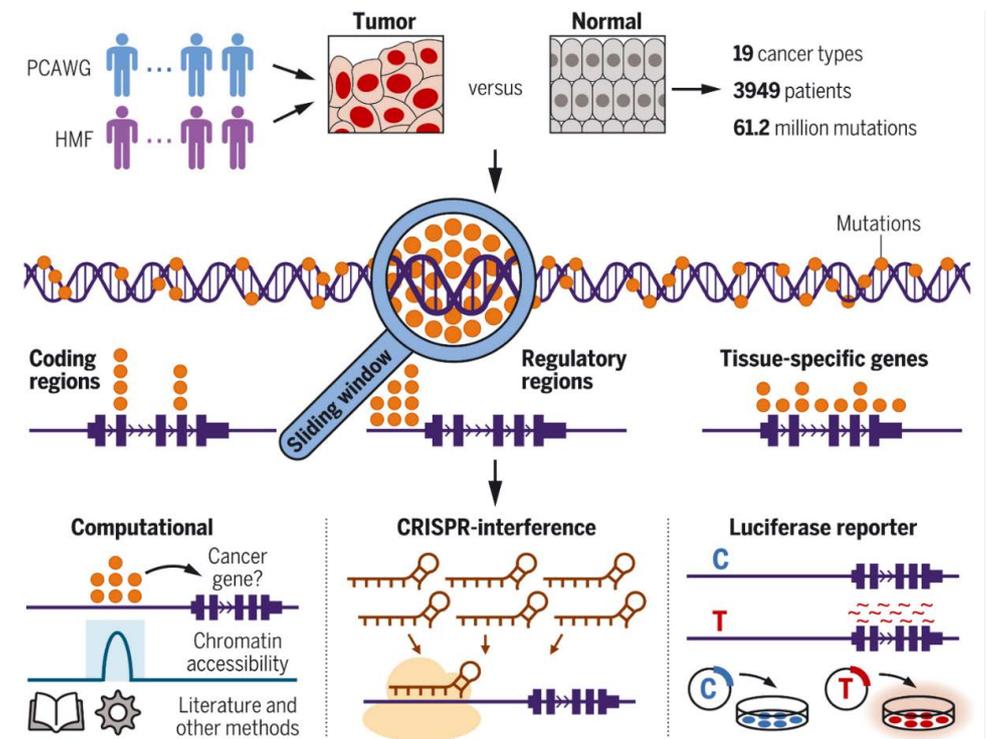
Muchos enfoques estadísticos detectan los impulsores como eventos de mutación recurrentes al comparar el número de mutaciones con y sin efectos sobre las secuencias codificantes de proteínas en cada gen. Por lo tanto, estos enfoques son inaplicables fuera de las regiones codificantes de proteínas, donde las funciones

de las mutaciones somáticas siguen siendo menos conocidas. El genoma no codificante abarca un espectro diverso de elementos, incluidas las regiones reguladoras de la expresión génica que difieren en sus ubicaciones y actividades entre los tipos de tumores.

Los autores de Harvard desarrollaron un compuesto de tres métodos para detectar eventos de mutación recurrentes en todo el genoma de 3949 pacientes con 19 tipos de cáncer y 61.2 millones de mutaciones somáticas. Este enfoque estratifica automáticamente los eventos de mutación en diferentes categorías sobre la base de su posición en el genoma. En las regiones codificantes de proteínas, identificaron un promedio de 7.5 eventos por tipo de cáncer y recuperaron mutaciones impulsoras bien establecidas. En el genoma no codificante, 3.7 eventos por tipo de cáncer ocurrieron adyacentes a genes expresados exclusivamente en tipos de tejidos específicos (ALB en hígado, KLK3 en próstata, SFTPB en pulmón, SLC5A12 en riñón, TG en tejido tiroideo y muchos otros). Era poco probable que estos eventos específicos de tejidos fueran impulsores prototípicos porque provenían de un proceso mutagénico que era exclusivamente activo alrededor de estos genes, reflejando en cambio posibles huellas de los programas de expresión de las células tumorales de origen. Además, encontraron 3.8 eventos no codificantes por tipo de cáncer en las regiones reguladoras de expresión, muchos de los cuales involucran genes relevantes para el cáncer (BCL6, FGFR2, RAD51B, SMC6, TERT, XBP1 y muchos otros). A diferencia de la mayoría de los eventos en las regiones reguladoras, las mutaciones del cáncer de mama cerca de XBP1 se acumularon principalmente en una región reguladora fuera de su promotor.

Este estudio establece un compendio de todo el genoma de los diversos patrones de mutación que dan forma a los genomas de 19 tipos principales de cáncer, incluidos eventos cercanos a genes con funciones conocidas en la biología tumoral y algunos que exhiben efectos validados experimentalmente sobre la expresión génica. Estos resultados demuestran que las mutaciones no codificantes están asociadas con un amplio espectro de diferentes procesos biológicos y que su ubicación en el genoma es esencial para su interpretación precisa. En términos generales, este estudio proporciona un plan para interpretar los datos de secuenciación del genoma completo y sienta las bases para futuros esfuerzos experimentales para implicar mutaciones no codificantes en el desarrollo de tumores, allanando en última instancia el camino para terapias adaptadas al genoma del cáncer no codificante.

Compendio de todo el genoma de patrones de mutación somática en el cáncer humano.



Dietlein F et al. Genome-wide analysis of somatic noncoding mutation patterns in cancer. *Science*, 8 Apr 2022, 376 (6589). DOI: 10.1126/science.abg5601

HEMORRAGIA CEREBRAL EN LOS GANGLIOS BASALES

La hemorragia intracerebral (ICH) es definida por la *American Stroke Association* (ASA) como signos clínicos de rápida evolución de disfunción neurológica atribuibles a una acumulación focal de sangre dentro del parénquima cerebral o del sistema ventricular que no es causada por un traumatismo. Es la segunda causa más común de accidente cerebrovascular, que representa el 10-20% de todos los accidentes cerebrovasculares. Se asocia con una mortalidad y morbilidad significativas y más altas en comparación con el accidente cerebrovascular isquémico. La clasificación más utilizada de la ICH se basa en la ubicación anatómica en la ICH subcortical profunda o el sangrado lobar. Últimamente se han desarrollado dos clasificaciones etiológicas, pero no se utilizan ampliamente. El primero es H-ATOMIC (Hipertensión, Angiopatía Amiloide, Tumor, Anticoagulantes orales, Malformación, Infrecuente, Criptogénico y Combinado) y el segundo es la clasificación SMASH-U (Estructura lesión vascular, Medicación, Angiopatía amiloide, Enfermedad sistémica, Hipertensión, Indeterminado). En la mayoría de los casos de ICH, el sangrado es solitario y unilateral y pocos son múltiples y bilaterales. Aunque la SSBBGH (Spontaneous simultaneous bilateral basal ganglia hemorrhage) es extremadamente rara, se han reportado casos esporádicos en todo el mundo.

Ali Alhashim y colegas del Departamento de Neurología, en la *Imam Abdulrahman Bin Faisal University* de Dammam, en Arabia Saudita, realizaron una revisión sistemática sobre la hemorragia ganglionar basal bilateral simultánea espontánea y un análisis estadístico descriptivo de los datos recopilados sobre epidemiología, características clínicas, etiología, enfoque terapéutico y pronóstico. La revisión de 60 casos mostró que SSBBGH afecta predominantemente a pacientes masculinos (70%) con una edad promedio de 50.8 ± 15.33 años, con una proporción hombres-mujeres de 2.5: 1. Las pacientes femeninas tienden a ser mayores con una edad promedio de 54.22 ± 16.67 años. La localización de SSBBGH más común es en el putamen (90% vs 10% no putaminal). SSBBGH plantea una tasa de mortalidad significativa (33.33%). Entre los pacientes que sobrevivieron, solo el 40.6% tiene resultados favorables y el 59.4% restante termina en un estado funcional deficiente. Las etiologías implicadas más comunes son la hipertensión seguida de la intoxicación por alcohol.

Alhashim A et al. Spontaneous Simultaneous Bilateral Basal Ganglia Hemorrhage (SSBBGH): Systematic Review and Data Analysis on Epidemiology, Clinical Feature, Location of Bleeding, Etiology, Therapeutic Intervention and Outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:267-276

<https://doi.org/10.2147/VHRM.S349912>

TERAPIA GÉNICA PARA EPIDERMOLISIS BULLOSA

La rara enfermedad de la piel epidermólisis bullosa o ampollosa distrófica recesiva (RDEB) está causada por mutaciones en el gen COL7A1 (cadena de colágeno tipo VII a1). Este gen normalmente codifica un componente importante de la membrana basal que conecta la epidermis y la dermis. Por lo tanto, RDEB se caracteriza por ampollas en la piel, fibrosis y susceptibilidad a infecciones y cáncer. **Irina Gurevich** y colegas del Departamento de Dermatología de la Universidad de Stanford en California, desarrollaron una terapia génica tópica, beremagene geperpavec (B-VEC), para RDEB en la que las secuencias codificantes COL7A1 son administradas por el virus del herpes simple inactivado tipo 1 (HSV-1) a la piel. Habiendo establecido que B-VEC restauró la expresión de la proteína COL7A1 en modelos preclínicos, los autores llevaron a cabo un ensayo de fase 1-2 en nueve pacientes con RDEB. B-VEC o placebo se aplicó repetidamente a heridas compatibles, y B-VEC promovió la expresión de COL7A1 y el cierre de la herida. También hubo evidencia de una correcta organización de la epidermis-dermis.

Gurevich, I., Agarwal, P., Zhang, P. et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med* 28, 780-788 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01737-y>.

DEBATES DE RAZA

Las evidentes disparidades de salud han revitalizado el debate sobre la relevancia de la raza para la salud, incluida la forma en que la raza debe y no debe usarse como variable en la investigación y la biomedicina. Después de una larga historia de que la raza se tratase como una variable biológica, ahora existe un amplio acuerdo en que las clasificaciones raciales son un producto de procesos sociales, económicos y políticos históricamente contingentes. Por lo tanto, muchas instituciones han estado reexaminando su uso de la raza y el racismo y declarando intenciones sobre cómo se debe usar la raza en el futuro. Una propuesta común es utilizar conceptos genéticos, en particular, ascendencia genética y categorías de población, como reemplazo de la raza. Sin embargo, el uso de categorías de ascendencia tiene limitaciones técnicas, no logra capturar adecuadamente la diversidad genética humana y la historia demográfica, y corre el riesgo de retener uno de los aspectos más problemáticos de la raza, un vínculo esencialista con la biología, al permitir que las categorías de ascendencia genética se mantengan en su lugar.

Lewis ACF et al. Getting genetic ancestry right for science and society. *Science*, 14 Apr 2022; 376 (6590):250-252. DOI: 10.1126/science.abm7530.

EL INTESTINO LE SUSURRA AL CEREBRO

El tracto gastrointestinal de los mamíferos alberga una comunidad de diversos microorganismos, incluyendo bacterias, arqueas, hongos y virus. Los productos bacterianos, como los metabolitos y los fragmentos de la pared celular, están implicados en las funciones metabólicas del huésped. Además, la microbiota intestinal influye en los sistemas inmunológico y nervioso central, y se ha convertido en un regulador clave del desarrollo del cerebro y la modulación de los comportamientos, incluidos el estrés y la ansiedad, a menudo de una manera específica del sexo. La interrupción de las interacciones microbiota-cerebro intestinal contribuye a la patogénesis de los trastornos del neurodesarrollo y psiquiátricos en modelos animales. Los peptidoglicanos bacterianos, un subproducto de la degradación de la pared celular bacteriana durante la división celular y la muerte celular, inhiben directamente la actividad de las neuronas promotoras de la alimentación en el hipotálamo y, en última instancia, disminuyen el apetito y la temperatura corporal, principalmente en ratones hembra. Este hallazgo puede abrir nuevos enfoques para el tratamiento de trastornos metabólicos, incluida la obesidad.

Los compuestos liberados por la microbiota se encuentran en el torrente sanguíneo y pueden modular los procesos fisiológicos en el huésped, como la inmunidad, el metabolismo y las funciones cerebrales. Los metabolitos microbianos, incluidos los ácidos grasos de cadena corta y los derivados del triptófano, regulan muchos procesos a través de receptores que se expresan ampliamente. Sin embargo, los componentes estructurales de los microbios son detectados por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que señalan la presencia de virus, bacterias u hongos en las superficies de la mucosa, en los tejidos y en las células. Se ha encontrado que los componentes bacterianos modulan la actividad cerebral, y los PRR están asociados con trastornos cerebrales. Queda por demostrar si las neuronas cerebrales pueden detectar directamente los componentes bacterianos y si las bacterias pueden regular los procesos fisiológicos a través de la regulación de las neuronas cerebrales.

Los ratones que carecen de expresión neuronal de Nod2, un PRR que reconoce fragmentos de la pared celular bacteriana denominados muropéptidos, desarrollan alteraciones en la ingesta de alimentos, el comportamiento de anidación y el control de la temperatura corporal. **Ilana Gabanyi** y su equipo del Instituto Pasteur, en la *Université Paris Cité*, utilizaron imágenes cerebrales para identificar regiones afectadas por la administración oral de muropéptidos y midieron la modulación de la actividad neuronal por muropéptidos. También desarrollaron ratones que carecen de expresión de Nod2 en subconjuntos de neuronas y en regiones del hipotálamo que regulan el comportamiento de alimentación y la temperatura corporal, para evaluar el impacto del eje intestino-cerebro en la regulación del metabolismo del huésped.

Usando ratones reporteros y técnicas de hibridación in situ, encontraron que Nod2 se expresaba en neuronas de varias regiones del cerebro, incluido el hipotálamo. Los ratones hembra mayores que carecían de expresión de Nod2 en neuronas inhibitorias γ -aminobutíricas transportadoras de ácido γ -aminobutírico (GABAérgicas) comían más y, en consecuencia, ganaban más peso que los ratones normales. La administración oral de dipéptido de muramilo (MDP), un ligando de muropéptido de Nod2, redujo la alimentación, pero solo cuando se activó Nod2 en neuronas GABAérgicas. Estos ratones también mostraron una propensión reducida a construir nidos, un rasgo de comportamiento relacionado con la conservación del calor, así como una regulación reducida de la temperatura en respuesta al ritmo circadiano, el ayuno y la estimulación adrenérgica.

MDP, administrado por vía oral o como muropéptidos producidos por bacterias intestinales, llegó al cerebro y reguló las neuronas en diversas áreas cerebrales de ratones hembra mayores, incluido el núcleo arqueado del hipotálamo, que está involucrado en la regulación del comportamiento de alimentación y la temperatura corporal. La actividad de las neuronas GABAérgicas del núcleo arqueado se deprimió al alimentarse y se deprimió de manera similar al administrar oralmente MDP. La infusión de MDP en neuronas individuales y el registro de la excitabilidad neuronal demostraron que el control mediado por MDP de las neuronas GABAérgicas era autónomo celular.

La expresión de Nod2 en neuronas GABAérgicas hipotalámicas era necesaria para controlar la ingesta de alimentos y la temperatura corporal. De hecho, la ablación del gen Nod2 en neuronas hipotalámicas solas utilizando la inyección local de un virus que expresa *Cre* condujo al aumento de peso en ratones mayores. Además, este tratamiento alteró el comportamiento de construcción del nido y el control de la temperatura corporal. La microbiota intestinal es la fuente más probable de ligando Nod2 en este contexto, ya que el tratamiento antibiótico oral abrogó el control mediado por Nod2 sobre la alimentación.

Este estudio muestra que los componentes estructurales de la microbiota bacteriana pueden ser detectados directamente por las neuronas hipotálamicas para regular el comportamiento de alimentación, el comportamiento de anidación y la temperatura corporal. De esta manera, las bacterias intestinales pueden ser utilizadas por el cerebro como una medida indirecta de la ingesta de alimentos o como una medida directa de la expansión bacteriana o la muerte atribuible a la ingesta de alimentos. En este último escenario, la expansión bacteriana o la muerte pueden estar asociadas con la perturbación de la homeostasis intestinal o un riesgo de patogénesis. Alternativamente, las bacterias residentes pueden regular la ingesta de alimentos para proteger su nicho intestinal.

Adamantidis A. How the gut talks to the brain. *Science*, 14 Apr 2022, 376 (6590):248-249. DOI: 10.1126/science.abo7933.

Gabanyi I et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science*, 15 Apr 2022, 376 (6590). DOI: 10.1126/science.abj3986.

05

NOMBRAMIENTOS



INCORPORACIÓN DEL DR. PASCUAL FUSTER A LA UNIDAD DE NEURO-OFTALMOLOGÍA

El Dr. Pascual Fuster Rodríguez se incorpora como especialista en Neuro-Oftalmología al Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes.

El Dr. Fuster se licenció en la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela y especializó en Oftalmología en Valladolid. También ha formado parte del Departamento de Neuro-Oftalmología del *Massachusetts Eye & Ear Infirmary* de la Universidad de Harvard en Boston, USA. Ha sido responsable de la Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Clínico de Valladolid, Facultativo Especialista en el Hospital de Zumárraga en Vizcaya, en el Hospital Arquitecto Marcide y en el Hospital Juan Cardona de Ferrol. Entre sus contribuciones científicas figuran estudios con biopolímeros para liberación programada intravítrea, tratamiento de la Conjuntivitis no bacteriana y epidemiología de la Retinopatía Diabética en España.



Dr. Pascual Fuster

06

**PUBLICACIONES
CIENTÍFICAS**



Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery?, *Expert Opinion on Drug Discovery*, DOI:10.1080/17460441.2022.2033724 (2022).
<https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2033724>.

Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov*. 2021 Dec;16(12):1415-1440. doi: 10.1080/17460441.2021.1960502. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34330186.

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res*. 2021 Aug;82(5):695-706. doi: 10.1002/ddr.21784. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33458869.

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Nebriil L, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Naidoo V, Carril JC. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021 Sep;41(5):2841-2886. doi: 10.1002/med.21838. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34106485.

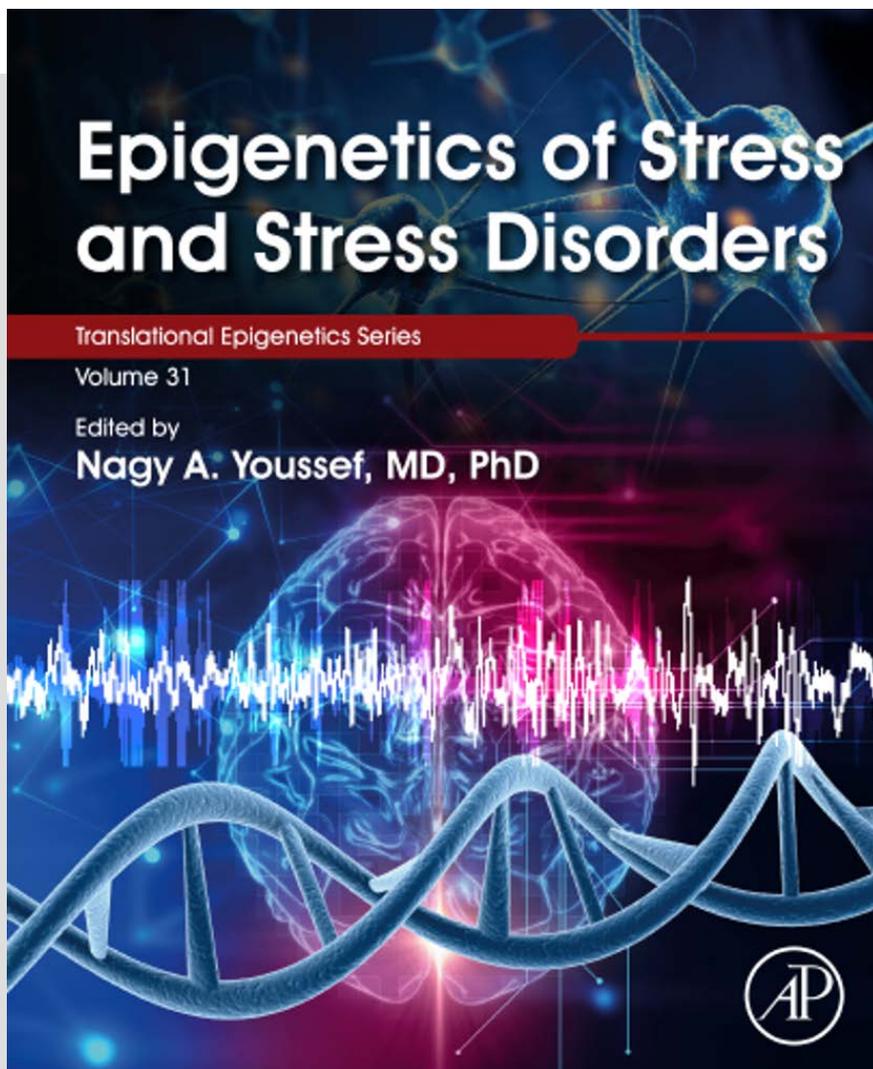
Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 10;22(24):13302. doi: 10.3390/ijms222413302. PMID: 34948113; PMCID: PMC8704264.

Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's disease. *Life* 2022; 12, 460. <https://doi.org/10.3390/life120030460>.

Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos N, Cacabelos R. Epigenetic Biomarkers as Diagnostic Tools for Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 21;23(1):13. doi: 10.3390/ijms23010013. PMID: 35008438; PMCID: PMC8745005.

Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life (Basel)*. 2022 Jan 10;12(1):97. doi: 10.3390/life12010097. PMID: 35054489; PMCID: PMC8780983.

Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COPS5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 2446. <https://doi.org/10.3390/ijms23052446>.



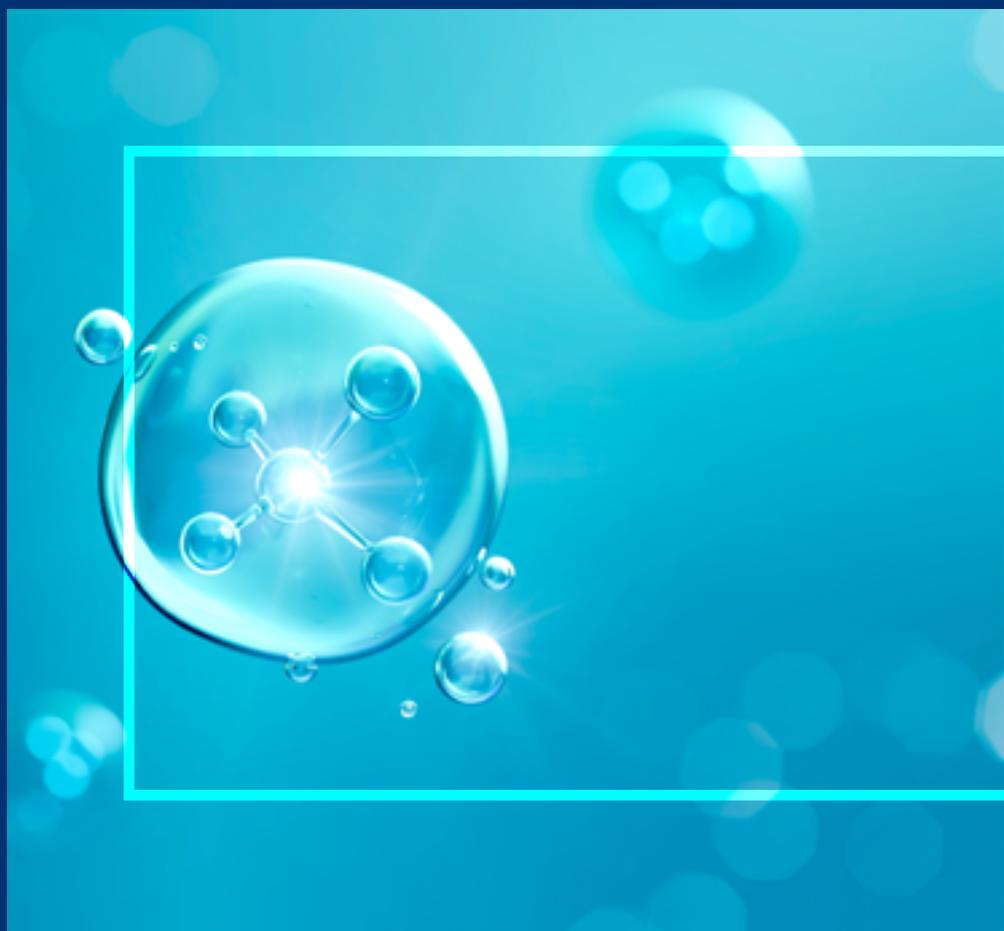
Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. En: Epigenetics of Stress and Stress Disorders.

Youssef NA (Ed). Chapter 20. Academic Press/Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00012-5> (2022).

The cover has a light green background. On the left, there is a logo for 'life' with a stylized green cell icon. Below it, it says 'an Open Access Journal by MDPI'. In the top right corner, there are two circular badges: one for 'IMPACT FACTOR 3.817' and another for 'Covered in: PubMed'. The title 'New Trends in Pharmaceutical Science' is centered. Below that, it lists 'Guest Editor Prof. Dr. Ramón Cacabelos' and 'Deadline 26 August 2022'. At the bottom, the word 'Special' is written in large green letters, followed by 'Issue' in smaller green letters. The URL 'mdpi.com/si/61139' is at the bottom left, and 'Invitation to submit' is at the bottom right.

07

**SECCIÓN
PROMOCIONAL**



BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2021

ENERO - N°08

FEBRERO - N°09

MARZO - N°10

ABRIL - N°11

MAYO - N°12

JUNIO - N°13

JULIO - N°14

AGOSTO - N°15

SEPTIEMBRE - N°16

OCTUBRE - N°17

NOVIEMBRE - N°18

DICIEMBRE - N°19



MYLOGY

MYLOGY

**Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica**

☎ (+34) 981 780 505

**International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine**

☎ (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



PERFIL FARMACOGENÓMICO



El 25-30% de los pacientes no responden adecuadamente a la dosis recomendada de fármaco. El Perfil Farmacogenómico identifica a esos respondedores anómalos y establece recomendaciones de ajuste de dosis para evitar efectos no deseados.



SANGRE O SALIVA

A partir de una muestra de sangre o saliva obtenemos un perfil personalizado que determina qué fármacos podemos tomar, cuáles evitar y en qué dosis son más eficaces para cada individuo.



ANÁLISIS GENÉTICO

PERFIL FARMACOGENÓMICO

El Perfil Farmacogenómico de EuroEspes analiza 60 farmacogenes que explican la respuesta a más de 1.200 fármacos, incluyendo todos los de uso común más frecuente.



RECIÉN NACIDO

Evitar el riesgo de reacciones adversas desde el primer minuto de vida



PARA TODA LA VIDA

Un único análisis para una enorme cantidad de tratamientos



VEJEZ

Gestión más efectiva de pacientes polimedicados

El Perfil Farmacogenómico detecta qué fármacos debe evitar para no sufrir reacciones tóxicas o efectos adversos y para los cuales su médico debe realizar un ajuste de dosis personalizado.

SISTEMA NERVIOSO



- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes
- Antiparkinsonianos
- Antidemencia
- Psicoestimulantes
- Antiepilepticos

CARDIOLOGÍA



- Antihipertensivos
- Antiarrítmicos
- Antitrombóticos
- Inhibidores bomba de protones
- Betabloqueantes
- Bloqueantes canal de calcio
- Sistema renina - angiotensina
- Modificadores de lípidos

TRAUMATOLOGÍA



- Analgésicos
- Anestésicos
- Anti-inflamatorios
- Corticosteroides

ONCOLOGÍA



- Antineoplásicos

ENF. INFECCIOSAS



- Antibióticos
- Anti-infecciosos

OTRAS ESPECIALIDADES



- Antihistaminicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Antiglaucoma



PgenP

Perfil Genómico Personal

Genómica y Farmacogenómica



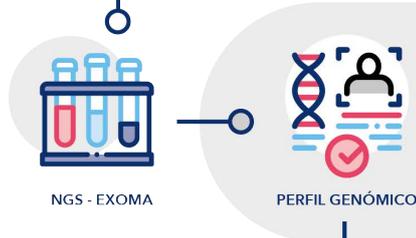
Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)



SANGRE O SALIVA

Las variantes de nuestro genoma explican nuestro riesgo a desarrollar enfermedades y las diferencias en la capacidad de respuesta al tratamiento.



- 

1. Variantes de riesgo personal

Se muestran genes patogénicos con mutaciones responsables de enfermedades (pasadas, presentes o futuras) en la persona portadora. Esta información genómica es vital para la confirmación diagnóstica de enfermedades que haya sufrido o pueda estar sufriendo la persona portadora, así como enfermedades que con altísima probabilidad pueda sufrir a lo largo de su vida.
- 

2. Variantes de riesgo familiar

Se muestran genes defectuosos, que no tienen por qué causar enfermedad en la persona portadora, pero que pueden ser heredados por sus hijos. Si los hijos portadores de esos genes se unen a otra persona con idéntico defecto genético, el 25% de sus descendientes puede sufrir una enfermedad, de las conocidas como de herencia recesiva.
- 

3. Variantes de riesgo indefinido

Incluye un conjunto de más de 500 genes cuya función es desconocida hoy día, pero que están presentes en más del 50% de la población. PgenP ofrece al usuario la lista completa de estos genes, presentes en el genoma de cada persona, para que cada cual disponga de forma permanente de esa información de posible valor a lo largo de su vida y que, sin duda, irá adquiriendo relevancia a medida que avance la ciencia y el conocimiento de la genómica estructural y funcional.

PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS DE EBIOTEC



LÍNEA MARINA



Potenciador del sistema inmune. Inmunomodulador.



Energizante. Prometabólico. Inmunopotenciador.



Antiosteoporosis. Déficit de vitamina D.



Hipolipemiante. Anti-arterioesclerótico. Anti-oxidante.



Regulador del crecimiento celular.



LÍNEA HÍBRIDA



Para el funcionamiento normal del sistema nervioso y para un rendimiento intelectual normal.



Antianémico. Energizante. Prometabólico.



Potencia y satisfacción.



Hepatoprotector.



LÍNEA VEGETAL



Con Vitamina E natural que protege a las células frente al daño oxidativo.

Neuroprotector. Pro-dopaminérgico. Anti-parkinsoniano.

Ebiotec



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

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

T : (+34) 981-780505

W : www.euroespes.com

E : comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica