

VOL. 25 / JUNIO 2022

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH



Centro Internacional
de Neurociencias y
Medicina Genómica

CONTENIDOS

01

Editorial Junio

- Enseñar

Mylogy: La plataforma digital de Medicina Genómica de EuroEspes para la personalización del tratamiento farmacológico

EuroEspes firma un convenio de colaboración científica y técnica con la Universidad Continental de Perú

Novedades en Cáncer de Mama

Un atlas celular para la investigación de la migraña

La degradación de la microglía provoca dolor crónico

Nuevos datos sobre Envejecimiento y Longevidad de Especie

La Haploinsuficiencia de OTULIN responsable de infecciones estafilocócicas graves en humanos

La Microbiota Intestinal es sustancialmente diferente en el medio urbano y en el rural con potencial repercusión sobre el desarrollo y la salud de los niños

Mapa del desarrollo del sistema inmune humano

02

Artículos Divulgativos

- Biomarcadores epigenéticos en el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. Olaia Martínez Iglesias
- La epigenética como biomarcador y target terapéutico en el trastorno de estrés postraumático. Vinogran Naidoo
- Abordaje de los síntomas psicológicos en las demencias (II). Rocío Pego Folga

03

Actualidad COVID-19

- El impacto de las nuevas variantes de coronavirus
- Cambios epistáticos en la conducta mutacional del SARS-CoV-2
- La rápida evolución mutacional del coronavirus complica y cuestiona las políticas de vacunación
- Muertes por COVID
- Escaso riesgo de reinfección Delta en niños no vacunados
- COVID Persistente: Cronificación de síntomas
- Los animales domésticos pueden transmitir el coronavirus a humanos
- La desigualdad económica afecta la mortalidad por COVID
- La política de desarrollo de fármacos anti-COVID no se basa en razones científicas
- Dificultades para desarrollar fármacos anti-COVID
- Los problemas de olfato en la COVID-19

04

Brevialia

- Identificada en el área preóptica del hipotálamo una población de neuronas que regulan fiebre y apetito en condiciones de infección
- La expansión clónica de células T CD8 caracteriza a la esclerosis lateral amiotrófica tipo 4
- Compendio de inestabilidad cromosómica en cáncer
- Una Vacuna para tumores resistentes
- ELARN mitocondrial participa en los mecanismos de metástasis y podría representar un target terapéutico en el cáncer
- Las células cancerosas se activan cuando dormimos
- Caracterización metabólica de la cardiomiopatía hipertrófica
- Necesitamos empezar a entender el Microbioma Humano
- Lo que el Café le hace a la Cabeza

CONTENIDOS

- Biomarcadores epigenéticos tipo tRNAs para diagnóstico y pronóstico de cáncer de mama
- Expansión de la Viruela del Mono (Monkeypox)
- Doble origen ancestral del perro
- La Bacteria más grande jamás vista
- El genoma de la patata
- Ética en Biotecnología de los Alimentos

05

Voces

- Mi Abuelo. Marisa Ávila Segado
- Horacio Abundio Meliès (II). Miguel Nieto

06

Distinciones

- Dr. Ramón Cacabelos: Doctor Honoris Causa por la Universidad Continental de Perú

07

Publicaciones Científicas

08

Sección Promocional

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

EDITORIAL JUNIO

Enseñar



RAMÓN CACABELOS
M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

Quien exige lo que no enseña no está moralmente cualificado para el gobierno de personas

Somos el producto de la dotación biológica que heredamos y de lo que aprendemos; y todo eso es lo que enseñamos. Aprendemos por instinto y/o necesidad; y enseñamos por exposición, con o sin aptitud. Todo lo que mostramos es una fuente potencial de enseñanza para quien nos observa, con todo tipo de consecuencias, positivas y negativas.

El mundo es una bayeta que absorbe lo que exhibimos, nos haga falta o nos sobre. Lo mostrado es aprendido y posteriormente enseñado dentro de un círculo repetitivo que configura la civilización y la cultura.

Quienes primero enseñan son los padres, desde el útero materno, donde todo queda escrito en huellas epigenéticas que se irán esbozando a lo largo de la vida de la descendencia e incluso se transferirán a futuras generaciones por herencia transgeneracional. El aprendizaje intrauterino procede de una enseñanza parental, más allá de la genética. Desde el mismo momento del parto vamos enseñando a nuestros hijos, con nuestras actitudes, con nuestras emociones, con nuestra conducta, el camino de un nuevo aprendizaje que unos mimetizarán y otros repudiarán cuando el uso de la razón se lo permita.

La guardería, la escuela, el colegio, el instituto, la universidad, la empresa, la calle... son las fuentes de enseñanza que van esculpiendo nuestra personalidad y modulando nuestra conducta. Todos somos una fuente de enseñanza para los demás. Somos lo que enseñamos, lo que mostramos, lo que transmitimos, lo que testimoniamos con nuestra vida. Lo que no se muestra, de lo que es moralmente mostrable, es subterráneo.

Enseñar es desplegar un mapa de opciones al pensamiento en libertad; y la vida es un intercambio de enseñanzas. **Joseph Joubert** mantiene en sus *Pensées* que "enseñar es aprender dos veces". **Séneca** instruía a Lucilius con la astucia del maestro sabio que muestra su ejemplo: "Mi alegría y mi interés por aprender asienta en parte sobre el hecho de que aprender me permite enseñar".

Aunque todo en la vida es materia de enseñanza, tradicionalmente se concibe la enseñanza como el gran pilar de la educación; y en el universo educativo, los protagonistas son los maestros y los alumnos. El emisor es el maestro, hoy desprovisto -lamentablemente- de autoridad y respeto por parte de los receptores y aquellos progenitores torpes que no saben delegar la alícuota educativa que le corresponde al maestro. Un proverbio germánico dice que un maestro es mejor que dos libros. La sociedad, decadente, cruel, regresiva, anti-educativa, es el segundo verdugo. El tercer verdugo es el propio estamento educativo, en flagrante proceso de descomposición por toxicidad ideológica y arrastre social. **Giacomo Leopardi** es cáustico en sus *Pensieri*: "La mayor parte de las personas que asignamos para educar a nuestros hijos sabemos con certeza que no están capacitadas. Sin embargo, no dudamos de que pueden dar lo que no han recibido, algo que no se puede adquirir de otra manera". **George Bernard Shaw** tira de ironía en sus *Maxims for Revolutionists* en *Man and Superman*: "Quien sabe, sabe; quien no, enseña". No menos indecoroso es **Oscar Wilde** en *Intentions* al decir que "todos los que son incapaces de aprender se dedican a enseñar". Muy sutilmente, en *The Life of Galileo*, **Bertolt Brecht** deja caer que "el mundo del conocimiento da un giro loco cuando a los propios maestros se les enseña a aprender".

Todos enseñamos algo, bueno o malo, con nuestra conducta; pero no todo el mundo está capacitado para la enseñanza formal, la que crea los mimbres de ciudadanos de bien, la que instruye en libertad y enseña a pensar, la que construye seres humanos con capacidad autocrítica y no simples ciudadanos con derecho a voto, que es lo único que importa a los que desdeñan la educación.

Educación no es solo aprender cosas; educar es crear personas. **Confucio** decía en sus *Analects* del siglo VI a.C. que "si un hombre sigue acumulando sus viejos conocimientos, y continúa adquiriendo continuamente nuevos conocimientos, puede ser maestro de otros". Quien se estanca o cree que ya lo sabe todo o piensa que lo que sabe ya es suficiente puede no ser el educador ideal por mucho que sepa.

La influencia de la educación no tiene fin; y la edad no debe ser obstáculo para el aprendizaje. Según **Henry Adams**, "un maestro afecta la eternidad; nunca puede decir dónde se detiene su influencia". **Diógenes Laertius** pone en boca

de **Cicerón** en *Lives and Opinions of Eminent Philosophers*: "Los maestros, que educan a los niños, merecen más honor que los padres, que simplemente les dieron a luz; porque estos últimos proporcionan una mera vida, mientras que los primeros aseguran una buena vida". **Samuel Johnson** muestra su respeto al maestro que alimenta el conocimiento de lo nuevo en *The Idler* al manifestar que "el que nos enseña cualquier cosa que no conocíamos antes, sin duda debe ser reverenciado como maestro".

En la mentalidad de los grandes hombres, su educación, sus maestros, su época de formación, suelen ocupar un espacio privilegiado en el compartimento de las grandes satisfacciones, lo que llena de orgullo, de lo que uno se siente eternamente agradecido. Sir **William Osler** decía que "ninguna burbuja es tan iridescente o flota más tiempo que la soplada por el profesor exitoso". El psiquiatra suizo **Carl Jung** escribe en *The Gifted Child*: "Uno mira hacia atrás con aprecio a los maestros brillantes, pero con gratitud a aquellos que tocaron nuestros sentimientos más humanos. El plan de estudios es materia prima necesaria, pero el calor es el elemento vital para la planta en crecimiento y para el alma del niño".

En cambio, en la psicología de muchas mentes que se pierden, que acaban ocupando los catres de correccionales y prisiones, la escuela, sus educadores, el recuerdo de la edad mágica en la que todo es asimilable, suelen ser enormes vacíos de insensibilidad, odio y repulsa envueltos en una nube negra de culpabilidad. **Agnes Repplier** señalaba en *Points of View* que "demasiada rigidez por parte de los maestros es seguida por un espíritu enérgico de insubordinación por parte de los enseñados". En *Generation of Vipers*, **Philip Wylie** sostenía que "un buen maestro en la vida a veces puede cambiar a un delincuente en un ciudadano respetable".

La posibilidad de enseñar aumenta con la edad, en paralelo con la experiencia, mientras que la capacidad de aprender merma con los años, a medida que la plasticidad cerebral disminuye. La infancia es la época más tierna para el aprendizaje, cuando el cerebro actúa como una esponja acrítica que lo admite todo; y el maestro (y la familia) tienen que saber enseñar a discernir lo bueno de lo malo, lo útil de lo inútil, lo constructivo de lo destructivo, lo superfluo de lo profundo... La presencia de alguien moralmente noble en la vida de cualquier

persona es esencial para encontrar rayos de luz donde, a veces, solo hay oscuridad.

Ralph Waldo Emerson afirma que “todo el secreto de la fuerza del maestro radica en la convicción de que los hombres son convertibles” (hasta cierto punto y hasta cierta edad, bajo determinadas condiciones, especialmente de necesidad). Ahondando en lo mismo, **Anatole France**, en *The Crime of Sylvestre Bonnard*, escribe: “Todo el arte de la enseñanza consiste en despertar la curiosidad natural de las mentes jóvenes con el propósito de satisfacerlas después”. Enseñar es sensibilizar; no es mostrar estrategias para memorizar y repetir lo aprendido como cotorras. **Goethe**, en *Elective Affinities*, declara que “Un maestro que puede despertar un sentimiento por una sola buena acción, por un solo buen poema, logra más que aquel que llena nuestra memoria con filas y filas de objetos naturales, clasificados con nombre y forma”.

Enseñar no es mandar, obligar a hacer cosas, por buenas que sean, si quien es enseñado no entiende el significado de la acción que se le ordena. Ya lo insinuaba **John Locke** en *Some Thoughts Concerning Education*: “Es más fácil para el tutor mandar que enseñar”. La enseñanza es el arma del pensamiento libre; es el instrumento en el que debe apoyarse el raciocinio para discernir; y el manual al que recurrir para saber decidir con sabiduría, ecuanimidad y justicia. En *The Will to Power*, **Nietzsche** opinaba que “un educador nunca dice lo que él mismo piensa, sino sólo lo que cree que es bueno para aquellos a quienes está enseñando a escuchar”.

Si no somos capaces de enseñar lo que hemos aprendido es que nuestro mensaje es débil, nuestro testimonio imperceptible y la sensibilidad de quien escucha y ve deficiente. El fracaso en la transmisión del conocimiento, los principios morales, las normas de conducta, el respeto a la dignidad de las personas, es el hundimiento de la cultura y la desintegración de lo que debiera diferenciar al hombre de cualquier otra bestia, con o sin disfraz humano.

Para enseñar algo tienes que haber aprendido antes. Enseñar sin contenidos no es enseñar; es confundir; y enseñar sin fundamentos no es educar; es engañar. “Un maestro debe tener la máxima autoridad y el mínimo poder”, decía **Thomas Szasz** en *The Second Sin*. En la vida real cuesta diferenciar autoridad y poder; igual que cuesta enseñar cuando

no se sabe aprender. Lo que hayas sido capaz de enseñar es lo que prevalecerá, lo que recordarán de ti, como grano de arena en la gran playa de los anónimos. Y en tu interior acabarás dándote cuenta, quizá tarde, que es mejor ser un “he sido” que un “nunca fui”.



MYLOGY: LA PLATAFORMA DIGITAL DE MEDICINA GENÓMICA DE EUROESPES PARA LA PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Desde el día 23 de junio ya está en funcionamiento Mylogy, la plataforma digital de Medicina Genómica del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica de EuroEspes Health para la personalización del tratamiento farmacológico.

Todos los usuarios de los servicios médicos de EuroEspes tienen acceso directo a Mylogy y cualquier usuario externo puede acceder a la plataforma y beneficiarse de todas las ventajas que ofrece, desde la realización de un perfil farmacogenético individual, a información sobre genes, enfermedades y fármacos, hasta el acceso a la guía mundial de farmacogenómica.

El gasto en salud se está convirtiendo en un importante problema socioeconómico, dentro del cual el gasto farmacéutico es de miles de millones anuales y, a su vez, donde el gasto derivado de toxicidades por efectos adversos (ADR, *Adverse Drug Reactions*), también es millonario.

Las tres grandes patologías que concentran el 80% de la morbilidad en países desarrollados son las enfermedades cardiovasculares (25-35%), el cáncer (20-30%) y los trastornos cerebrales (10-20%). El 80-90% de estas enfermedades prevalentes tienen una patogenia multifactorial en la que convergen factores genómicos y factores ambientales. Aunque estas enfermedades pueden ocurrir a cualquier edad, en más del 70% de los casos son patologías edad-dependientes, que se acentúan con la edad, aumentando su prevalencia en la edad adulta y en la vejez. Consecuentemente, son enfermedades que se van gestando a lo largo de la vida y, por lo tanto,

son detectables con los procedimientos predictivos adecuados, y susceptibles de prevención, puesto que cuando se manifiestan ya llevan décadas minando nuestro organismo.

Lo que persigue la Medicina Genómica es implementar el uso de biomarcadores que ayuden a predecir el riesgo de la enfermedad muchos años antes de que se manifieste. Este Diagnóstico Predictivo es el único que nos permitirá implantar Programas de Prevención Personalizados para retrasar la aparición de una enfermedad o para evitarla, cuando esto sea posible.

Otro de los grandes avances de la Medicina Genómica es la implantación del Tratamiento Personalizado adaptado al perfil genético de cada paciente, ya que ningún medicamento actúa de igual forma en todas las personas. Debe tenerse en cuenta que la eficacia real de la mayoría de los medicamentos es tan solo del 20-30%. La administración de fármacos por ensayo y error en el 70-80% de los casos conduce a toxicidad o ineficacia.

En este contexto es importante resaltar la importancia de la Farmacogenómica, que estudia la interacción de fármacos y genes en la consecución de un objetivo terapéutico más preciso y eficaz. Por otro lado, la farmacovigilancia investiga las reacciones adversas de los medicamentos de uso humano. Las Reacciones Medicamentosas Adversas constituyen el elemento clave del crecimiento esperado para el mercado de farmacovigilancia a nivel global, un mercado estimado en 10 000 millones de euros para 2027.

Mylogy es una herramienta de comunicación digital de Medicina Genómica compuesta de sitio web (www.mylogygenomics.com) y web App (app.mylogygenomics.com), accesible desde cualquier dispositivo móvil, aplicada a la optimización farmacogenómica en función del perfil genético individual de cualquier persona, así como a la predicción de riesgos y al diagnóstico precoz de enfermedades con base genética. En su creación han participado más de 50 personas del entorno médico, científico y bioinformático, coordinados por el Dr. Juan Carlos Carril, Director del Departamento de Genómica y Farmacogenómica, y dirigidos por el Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica y Presidente del Grupo EuroEspes. Mylogy integra documentación médica, farmacológica, genómica y farmacogenómica en un formato bioinformático para uso generalizado por la comunidad médica y científica, genetistas, industria farmacéutica y usuarios consumidores de fármacos. Su principal objetivo es permitir al usuario saber qué tipo de tratamientos farmacológicos puede utilizar y qué tipo de medicamentos debe evitar en base a su perfil farmacogenético.





EUROESPES FIRMA UN CONVENIO DE COLABORACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA CON LA UNIVERSIDAD CONTINENTAL DE PERÚ

El día 9 de junio se firmó en Lima un convenio de colaboración científica y técnica entre EuroEspes Health y la Universidad Continental de Perú, una prestigiosa entidad académica con más 50 000 alumnos. En la firma participaron el Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica y Presidente de EuroEspes, y el Rector de la Universidad Continental, el Excelentísimo Sr. D. Esaú Tiberio Caro de Meza, en presencia del Vice-Rector de Investigación y Ciencia, el Dr. Walter Curioso.

Este convenio cubre una amplia serie de actividades conjuntas entre ambas instituciones, desde el intercambio de personal docente y alumnos hasta la realización de proyectos de investigación nacionales e internacionales.

El convenio recién firmado representa una renovación ampliada de un convenio previo entre las dos instituciones firmado en marzo de 2017, en el que se contemplaba la creación de la Cátedra de Medicina Genómica, dirigida por el Dr. Ramón Cacabelos, y primera cátedra de la especialidad en Iberoamérica.

A través de este convenio, el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes contribuirá a la implantación de la Genómica y la Farmacogenómica en los programas docentes de la Universidad Continental así como la creación de un laboratorio en la Cátedra de Medicina Genómica para ofrecer servicios de Genómica y Farmacogenómica a la comunidad médica y a la sociedad peruana.



Firma del Convenio de Colaboración Científica y Técnica entre EuroEspes y la Universidad Continental.

De izquierda a derecha: Dr. Ramón Cacabelos, Esaú Tiberio Caro de Mesa (Rector de la Universidad Continental) y Dr. Walter Curioso (Vice-Rector de Investigación).



El Dr. Ramón Cacabelos (izquierda), el Rector de la Universidad Continental (Centro) y el Dr. Walter Curioso (Vice-Rector de Investigación)(derecha), exhiben los documentos recién firmados del Convenio entre EuroEspes y la Universidad Continental.



NOVEDADES EN CÁNCER DE MAMA

Los nuevos conjugados anticuerpo-fármaco contra HER2 están mostrando una alta actividad en el cáncer de mama HER2-negativo (BC) con baja expresión de HER2. Sin embargo, las características clínicas y moleculares de HER2-bajo BC aún no se han dilucidado. **Francesco Schettini**, del *Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II*, en Napoles, Italia, **Aleix Prat** y colegas del *Translational Genomics and Targeted Therapeutics in Solid Tumors, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute*, de Barcelona, recolectaron datos clínicopatológicos retrospectivos y PAM50 de 3689 pacientes con enfermedad HER2-negativa e hicieron las siguientes observaciones. En primer lugar, la proporción de HER2-baja fue mayor en la enfermedad HR-positiva (65.4%) que la BC triple negativa (TNBC, 36.6%). En segundo lugar, dentro de la enfermedad HR-positiva, ERBB2 y los genes relacionados con la luminal se expresaron más en HER2-bajo que HER2-0. Por el contrario, no se encontró ningún gen expresado diferencialmente en TNBC según la expresión de HER2. En tercer lugar, dentro de HER2-bajo, los niveles de ERBB2 fueron más altos en la enfermedad HR-positiva que en TNBC. Cuarto, HER2-bajo no se asoció con la supervivencia general en la enfermedad HR-positiva y TNBC. Finalmente, la reproducibilidad de HER2-bajo entre los patólogos fue subóptima. Este estudio enfatiza la gran heterogeneidad biológica de HER2-BC-bajo, y la necesidad de implementar ensayos reproducibles y sensibles para medir la baja expresión de HER2.

El cáncer de mama HER2-positivo se define actualmente según las guías ASCO/CAP mediante técnicas basadas en inmunohistoquímica (IHC) y/o hibridación *in situ* (ISH). Estas guías identifican un tumor como HER2-positivo cuando hay una tinción

circunferencial completa e intensa de HER2-IHC en $\geq 10\%$ de las células (puntuación 3+) y/o el gen se amplifica con una relación HER2/CEP17 ≥ 2.0 y un número de copia promedio del gen HER2 (ERBB2) ≥ 4.0 señales/célula utilizando técnicas basadas en ISH1. En el cáncer de mama, el 10-20% de los tumores son HER2-positivos y el 80-90% son HER2-negativos.

Dentro de la enfermedad HER2-negativa, existe una heterogeneidad sustancial con respecto a la expresión de los receptores hormonales (HR) y HER2. Por ejemplo, los tumores HER2-negativos pueden expresar algún nivel de proteína de HER2 por IHC5 (1+ o 2+ y falta de amplificación de ERBB2 mediante técnicas de hibridación *in situ*) y se identifican como HER2-bajo. Tradicionalmente, los pacientes con tumores de baja expresión de HER2 no parecen beneficiarse de las terapias dirigidas a HER2, como 1 año de trastuzumab. Sin embargo, dos conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) dirigidos a HER2 con quimioterapéuticos (trastuzumab deruxtecán (T-DXd) y trastuzumab duocarmazina (SYD985)) han mostrado una actividad terapéutica muy prometedora en pacientes con cáncer de mama HER2-bajo. Se está llevando a cabo un gran ensayo aleatorizado de fase III de T-DXd en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-bajo pretratado (NCT03734029/DESTINY-Breast04).

Debido al reciente y creciente interés en el grupo HER2-bajo, existe una necesidad urgente de comprender mejor sus características clínico-patológicas y moleculares. Se exploraron trece conjuntos de datos independientes para un total de 3689 pacientes con cáncer de mama HER2-negativo. En general, 1486 (40.3%) pacientes tenían tumores HER2-0, 1489 (40.4%) tenían tumores HER2-1+ y

714 (19.3%) tenían tumores HER2-2+. Los datos clínicopatológicos y de expresión génica (cuando estaban disponibles) se obtuvieron en gran medida de la enfermedad primaria (71.1% en HER2-bajo y 73.7% en HER2-0). Según el estado de la FC, 2962 (80.8%) pacientes tenían enfermedad HR positiva y 706 (19.2%) tenían cáncer de mama triple negativo (TNBC).

Los tumores HER2-bajos se encontraron con mayor frecuencia dentro de la enfermedad HR-positiva en comparación con TNBC (65.4% vs. 36.5%). Más específicamente, la enfermedad HR-positiva se caracterizó por tasas más altas de tumores IHC 1+ y 2+, en comparación con TNBC (43.8% vs. 26.8% y 21.6% vs. 9.8%, respectivamente). En cuanto a otras variables clínicopatológicas, los tumores HER2-bajos presentaron mayores tamaños tumorales primarios y más afectación ganglionar en comparación con los tumores HER2-0. No se observó ningún paciente masculino dentro de la cohorte HER2-0, en comparación con los 15 casos observados en el subconjunto HER2-bajo. La media de edad en el momento del diagnóstico fue mayor para los tumores HER2-bajos en comparación con HER2-0 (59 vs. 55 años). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estado menopáusico, el grado histológico, las puntuaciones de Ki67 IHC y el porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumores estromales (TIL), aunque los niveles de TIL se distribuyeron de manera diferente según los niveles de HER2-IHC y fueron mayores en HER2-2+ en comparación con 1+.

Distribución de los subtipos intrínsecos PAM50

Los subtipos intrínsecos PAM50 estaban disponibles en 1576 (42.7%) pacientes. Los subtipos intrínsecos se distribuyeron diferencialmente entre los tres grupos basados en IHC, así como entre los tumores HER2-bajo y HER2-0. La distribución de los subtipos intrínsecos varió también entre HR-positivo y TNBC. Específicamente, los tumores luminales A fueron más frecuentes dentro de los grupos IHC-2+ (54.2%), HER2-bajo (50.8%) y HR-positivo (56.6%) en comparación con IHC-1+ (49.0%), IHC-0 (28.7%) y TNBC (1.6%). Del mismo modo, Luminal B fue más frecuente dentro de los grupos IHC-2+ (30.2%), HER2-bajo (28.8%) y HR-positivo (33.9%) en comparación con IHC-1+ (28.0%), IHC-0 (18.9%) y TNBC (0.2%); Los tumores enriquecidos con HER2 (HER2-E) fueron más frecuentes dentro de los grupos IHC-0 (5.9%) y TNBC (8.5%) en comparación con IHC-2+ (2.8%), IHC-1+ (4.0%), HER2-bajo (3.5%) y HR-positivo (3.1%). Los tumores de tipo basal se concentraron principalmente en los grupos IHC-0 (43.7%) y TNBC (84.7%) en comparación con IHC-2+ (9.8%), IHC-1+ (15.2%), HER2-bajo (13.4%) y tumores HR-positivos (3.9%).

Dentro de la enfermedad HR-positiva, los subtipos intrínsecos se distribuyeron diferencialmente entre los tumores HER2-bajo y HER2-0, así como según la puntuación IHC. Específicamente, los subtipos Luminal B y Basal-like fueron menos frecuentes en HER2-bajo en comparación con HER2-0 (Luminal B: 8.0% vs. 34.9%; Basal-like: 1.9% vs. 33.4%), mientras que el subtipo Luminal A fue más frecuente en HER2-bajo en comparación con HER2-0 (58.9% vs. 2.8%). Al comparar HR-positivo y TNBC de acuerdo con la misma puntuación HER2-IHC, los subtipos intrínsecos se distribuyeron significativamente de manera diferencial, siendo los tumores basales el subtipo predominante en cada subconjunto TNBC/HER2 (85.2% en HER2-0, 85.4% en HER2-1+, 78.4% en HER2-2+). Como era de esperar, el Luminal A (51.8% en HER2-0, 57.9% en HER2-1+, 60.6% en HER2-2+), seguido del subtipo Luminal B (34.9% en HER2-0, 33.1% en HER2-1+, 33.8% en HER2-2+), fueron los más frecuentes en cada subconjunto HR-positivo/HER2.

Para ver si la distribución de los subtipos PAM50 dentro del cáncer de mama HER2-bajo difería según los niveles de ARNm ERBB2, los investigadores dividieron a todos los pacientes con enfermedad HER2-negativa en terciles en función de la expresión de ERBB2. Como era de esperar, la distribución de subtipos difirió en el cáncer de mama HER2-bajo según los niveles de ERBB2 y el grupo T2-3 estuvo más enriquecido con los subtipos Luminal A, Luminal B y HER2-E (51.5%, 34.9% y 6.3%) en comparación con el grupo T1 (31.7%, 15.8% y 3.6%). Por el contrario, el subtipo basal fue más frecuente en el grupo T1 en comparación con el grupo T2-3 (44.6% vs 2.9%). Los resultados fueron similares al comparar los tumores ERBB2 alto/HER2-bajo y ERBB2 bajo/HER2-bajo con toda la población HER2-baja.

En la población general, 34 de 55 genes (61.8%) se encontraron expresados diferencialmente entre HER2-bajo y HER2-0 (tasa de falso descubrimiento [FDR] < 5%). Específicamente, se encontraron 14 genes (41.2%) significativamente regulados a la baja en HER2-bajo en comparación con HER2-0, incluidos los genes relacionados con la proliferación (CCNB1, CCNE1, MELK, MKI67, MYBL2, etc.), genes relacionados con el tipo basal (KRT14, KRT17, KRT5, FOXC1, MYC, etc.), receptores de tirosina-quinasa (EGFR, FGFR4) y tres firmas PAM50 (HER2-E, Basal-like y Normal-like). Por el contrario, se encontraron 20 genes (58.8%) significativamente regulados al alza en HER2-bajo en comparación con HER2 0, incluidos los genes relacionados con la luminal (BCL2, BAG1, FOXA1, ESR1, PGR, GPR160 y AR) y dos firmas PAM50 (Luminal A y B).

Perfiles de expresión génica según la expresión de HER2 y el estado de HR

El estado de FC es un determinante clave de la biología subyacente del cáncer de mama HER2-bajo. Los genes relacionados con la proliferación (CCNE1, MKI67 y EXO1) se encontraron más expresados en TNBC en comparación con HR-positivo, independientemente del estado de HER2 IHC (HER2-bajo vs. HER2-0). Por el contrario, los genes relacionados con la luminal (ESR1, AR y BCL2) y ERBB2 se encontraron más expresados en HR-positivo en comparación con TNBC, independientemente del estado de HER2-IHC. La mayor expresión de ERBB2 se encontró en el grupo HR-positivo/HER2-bajo. Los tumores HER2-bajos dentro de la enfermedad HR-positiva mostraron una expresión relativamente menor de genes relacionados con la proliferación y una mayor expresión de genes relacionados con la luminal en comparación con el grupo HER2-0.

Análisis de expresión de ERBB2

Los niveles de ERBB2 fueron estadísticamente significativamente más altos en los tumores HR-positivos en comparación con TNBC independientemente de la expresión de HER2-IHC. Dentro de la enfermedad HR-positiva, los niveles de ERBB2 fueron significativamente más altos en los tumores HER2-bajos en comparación con HER2-0, con la mayor cantidad observada en los tumores HER2-IHC-2+, seguidos de 1+ y 0, en orden decreciente. Los tumores TNBC/HER2-bajos mostraron niveles más altos de ERBB2 en comparación con los tumores HER2-0.

Pronóstico de HER2-bajo en cáncer de mama HER2-negativo avanzado

Se realizó un análisis explorativo de supervivencia global (SG) en 1304 pacientes con cáncer de mama avanzado en dos conjuntos de datos. La SG se definió a partir de la fecha del primer diagnóstico de cáncer de mama. La media de seguimiento para la población general fue de 90.3 meses. En todos los pacientes, no se observaron diferencias significativas en la SG entre los grupos HER2-bajo y HER2-0.

Interpretaciones

Los pacientes con enfermedad HER2-baja representan la gran mayoría (59.7%) de los pacientes con tumores HER2-negativos. Clínicamente, el cáncer de mama HER2-bajo es aparentemente más frecuente en pacientes mayores y masculinos y muestra más afectación de los ganglios linfáticos axilares en comparación con la enfermedad HER2-

0. El estado de HR tiene un papel importante en la enfermedad HER2-baja. Por ejemplo, la frecuencia de la enfermedad HER2-baja es mayor en el cáncer de mama HR-positivo que en el TNBC (65.4% vs. 36.6%) y la mayoría de los tumores HER2-bajos son HR-positivos (88.2%) o Luminal A o B (79.6%). La gran mayoría (67.6%) de los tumores HER2-bajos tienen una puntuación IHC-1+, independientemente del estado de la FC. Cuando la enfermedad HR-positiva y el TNBC se dividen de acuerdo con la puntuación HER2-IHC, no se observan diferencias en la distribución de subtipos en TNBC, con una alta prevalencia del subtipo basal (84.7%), seguido por el subtipo HER2-E (8.5%). Por el contrario, los tumores HR-positivos/HER2-bajos parecieron caracterizarse por una mayor proporción de subtipos luminales en comparación con los tumores HER2-0. El subtipo HER2-E fue poco frecuente y se distribuyó de manera similar en el cáncer de mama HER2-bajo y HER2-0.

La gran mayoría de los genes relacionados con la proliferación y los genes receptores de tirosina-quinasa se encuentran más expresados en los tumores HER2-0 en comparación con los tumores HER2-bajos, mientras que los tumores HER2-bajos tienen más expresión de genes relacionados con la luminal. Este hallazgo es especialmente relevante en la enfermedad HR-positiva.

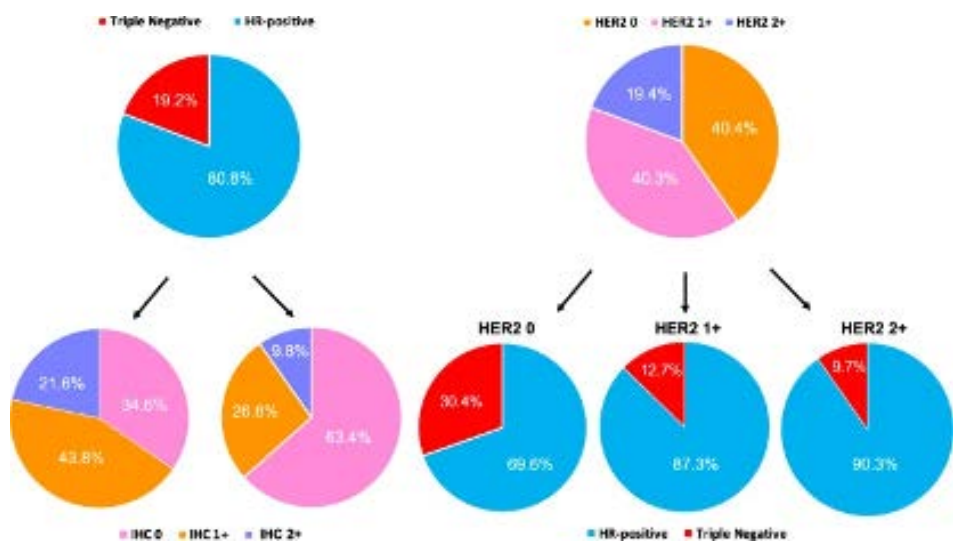
El fenotipo HER2-E no se define por la expresión de un solo gen como ERBB2. Las dos variables (el subtipo HER2-E y los niveles de ERBB2) proporcionan información predictiva y pronóstica independiente. En general, este hallazgo destaca claramente la necesidad de separar la expresión de genes o receptores individuales del fenotipo tumoral subyacente.

Hasta la fecha, T-DXd, un trastuzumab conjugado a ocho moléculas de deruxtecan, un inhibidor de la topoisomerasa I, se encuentra en el momento más avanzado en el desarrollo clínico. Un estudio de fase Ib publicado recientemente que incluyó a pacientes altamente pretratadas con tumores sólidos avanzados que expresan HER2/mutados, incluido el cáncer de mama HER2-bajo, reveló una notable tasa de respuesta general (ORR) del 37.0% en el cáncer de mama HER2-bajo y una impresionante media de duración de la respuesta de 10.4 meses, sin diferencias aparentes en la ORR entre los tumores IHC-1+ y 2+ (35.7% vs. 38.5%). Este resultado es concordante con que los niveles de ERBB2 son más expresivos en tumores HR-positivos/HER2-bajos que en tumores TNBC/HER2-bajos.

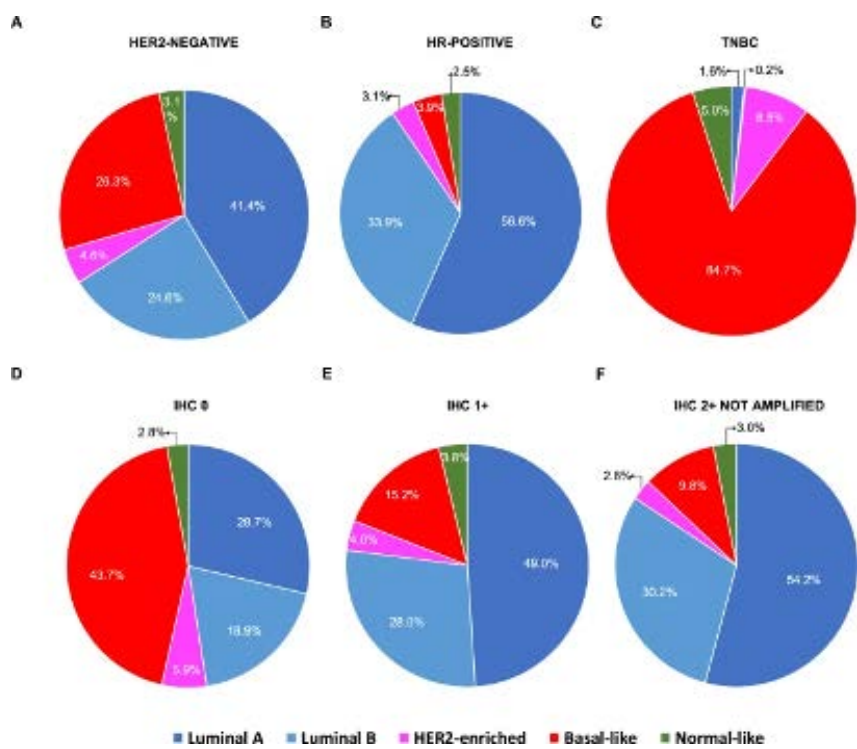
SYD985 es otro ADC que comprende trastuzumab unido covalentemente a un fármaco enlazador que contiene duocarmicina. Este fármaco también

mostró una ORR prometedora de 28 y 40% en HR-positivo/HER2-bajo y TNBC/HER2-bajo, respectivamente. Además, otros ADC anti-HER2 (PF-06804103, MEDI4276 y XMT-1522) han mostrado una actividad prometedora en tumores HER2-bajos en el entorno preclínico.

Los tumores con niveles altos de ARNm ERBB2, pero en general HER2-negativos, también podrían beneficiarse de las nuevas vacunas tumorales dirigidas contra la proteína HER2, como lo demuestra un reciente ensayo aleatorizado de fase II de la vacuna dirigida a HER2 nelipepimut-S combinada con trastuzumab como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama de alto riesgo HER2-bajo.

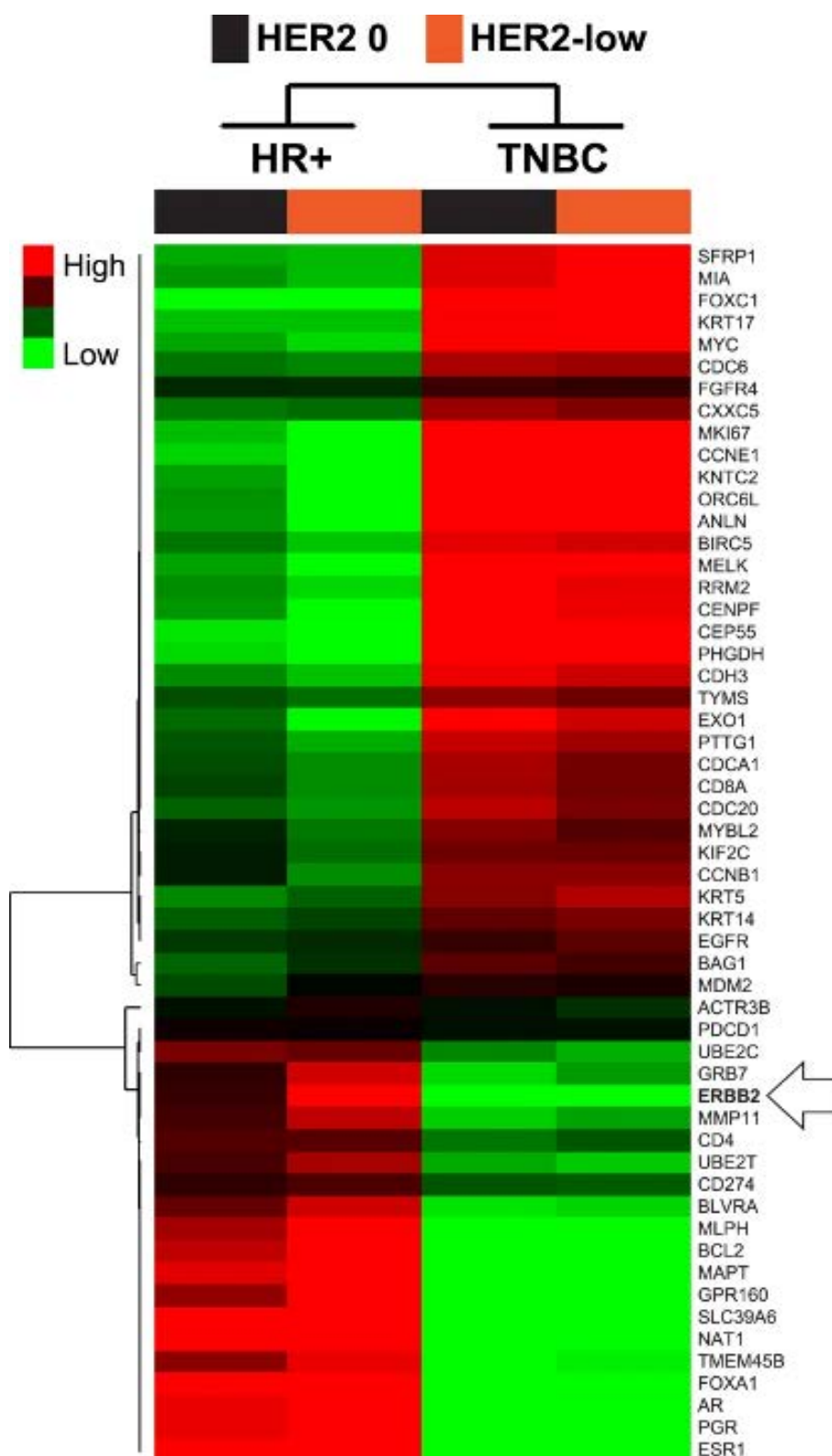


Estado de los receptores hormonales, estado HER2-bajo y distribuciones de puntuaciones de IHC dentro de la población HER2-negativa.



Distribución intrínseca de subtipos según el estado de HER2 y el estado de HR

Perfiles de expresión génica del cáncer de mama HER2-negativo según la expresión de HER2 y el estado de HR.



Schettini, F., Chic, N., Brasó-Maristany, F. et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. npj Breast Cancer 7, 1 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>.



UN ATLAS CELULAR PARA LA INVESTIGACIÓN DE LA MIGRAÑA

El nervio trigémino tiene un papel clave en la migraña. Un atlas de tipos de células y perfiles de expresión génica para las células de este nervio en ratones y humanos promete mejorar nuestra comprensión del dolor de cabeza, según un artículo de **Philip R. Holland** y **Peter J. Goadsby**.

La migraña es una de las principales causas de años perdidos por discapacidad en adultos menores de 50 años. Los síntomas (dolor de cabeza moderado a severo, vómitos, disfunción cognitiva y más) a menudo afectan la capacidad de un individuo para participar en las actividades normales del día a día. El nervio trigémino es el principal nervio sensorial que inerva la cabeza, y tiene un papel clave en el dolor de la migraña y otros trastornos de la cefalea. **Lite Yang** y colegas del *Program in Neurosciences*, en la *Division of Biology and Biomedical Sciences* de la *Washington University School of Medicine* en St. Louis, describieron perfiles de expresión génica para las neuronas ganglionares del trigémino que componen este nervio en ratones y humanos. Su atlas celular destaca los tipos de células comunes y divergentes y los patrones de expresión génica entre las especies, y apoyará el descubrimiento de fármacos para la migraña.

El nervio trigémino surge del ganglio trigémino, una colección de cuerpos celulares neuronales y tipos de células asociadas, incluyendo glía satélite y fibroblastos. El nervio tiene tres ramas principales: las divisiones oftálmica, maxilar y mandibular, que transmiten información sensorial desde la cara a un tracto sensorial en el tronco encefálico llamado núcleo trigémino. La rama oftálmica también transmite

información sensorial de las capas productoras de dolor de las membranas protectoras llamadas meninges, que rodean el cerebro. Esta distribución anatómica se conserva de manera altamente evolutiva entre las especies, lo que permite a los investigadores probar las posibilidades terapéuticas en modelos animales y humanos. Por ejemplo, la activación directa de las terminales nerviosas sensoriales en las meninges de los animales se ha utilizado para explorar posibles terapias. En humanos, los agentes experimentales inductores de migraña y las mediciones directas de moléculas mensajeras llamadas neuropéptidos que están involucrados en la migraña han arrojado luz sobre las posibilidades terapéuticas. Esta investigación ha llevado a un éxito impresionante en la traducción de los resultados a la clínica, lo que permite el desarrollo de tres clases de medicamentos. Dos de estas clases de fármacos inhiben un neurotransmisor llamado péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su proteína receptora en las neuronas. La tercera clase activa un receptor para el neurotransmisor serotonina, el receptor 5-HT_{1F}.

Los autores chinos aislaron las neuronas ganglionares del trigémino de los cerebros de ratones y humanos, y secuenciaron el ARN neuronal para generar perfiles de expresión génica para células individuales de todo el nervio trigémino. Utilizaron estos perfiles para agrupar células en 15 tipos: 8 neuronales y 7 no neuronales. Luego compararon los atlas de las dos especies para identificar similitudes y diferencias entre ellas. El grupo también caracterizó los factores de transcripción y los elementos reguladores en el ADN que gobiernan la expresión génica en y a través

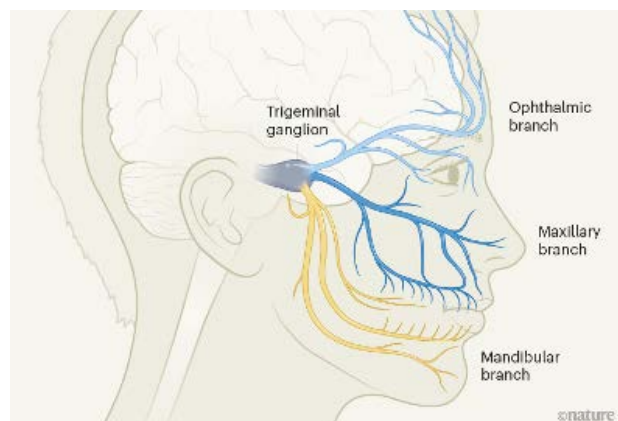
de los tipos de células.

Curiosamente, los autores descubrieron claras diferencias de especies en las vías dirigidas por los fármacos inhibidores de CGRP y activadores del receptor 5-HT_{1F}. Encontraron que el gen CALCA, que codifica CGRP, está altamente expresado en neuronas sensoriales llamadas pruriceptores en muestras humanas, pero carece de pruriceptores en ratones. El gen HTR1F, que codifica el receptor 5-HT_{1F}, se expresa diferencialmente entre especies tanto en pruriceptores como en otro tipo de neuronas: los nociceptores peptidérgicos. Estos hallazgos sugieren que, aunque los humanos y los ratones comparten receptores clave que regulan la sensación del trigémino, la distribución precisa de estos receptores entre los subtipos neuronales difiere. De acuerdo con estas diferencias entre especies, los autores muestran que los ganglios trigéminos humanos contienen una mayor proporción de nociceptores peptidérgicos que los de ratones.

Yang *et al.* realizaron la secuenciación de ARN unicelular en neuronas ganglionares del trigémino tomadas de dos modelos de ratón de dolor de cabeza, y buscaron patrones de expresión génica indicativos de activación celular en las células secuenciadas. En un modelo, en el que las meninges se inflaman experimentalmente, los autores vieron patrones de activación claros en neuronas nociceptoras no peptidérgicas y una activación modesta de nociceptores peptidérgicos. También observaron la activación de la glía satélite y los fibroblastos: la activación de la glía satélite puede influir en la excitabilidad neuronal, y los fibroblastos están comúnmente involucrados en las respuestas inmunes. La diafonía entre la glía satélite, los fibroblastos y las neuronas probablemente se produce a través de proteínas purinérgicas receptoras P2, que son dianas terapéuticas de interés que, cuando se activan, dan lugar a la liberación de CGRP.

Por el contrario, en un modelo de ratón de depresión de propagación cortical, el mecanismo que subyace al aura de la migraña, los autores encontraron una activación más restringida de la glía y los fibroblastos satélites. El grupo también encontró una regulación ascendente diferencial de una gama de otros genes en los dos modelos. Tomados en conjunto, estos datos implican que es probable que múltiples tipos de células tengan un papel en la activación y sensibilización de las fibras sensoriales del trigémino. También destacan el hecho de que tanto los tipos de células neuronales como las no neuronales deben considerarse como objetivos para el futuro descubrimiento de fármacos.

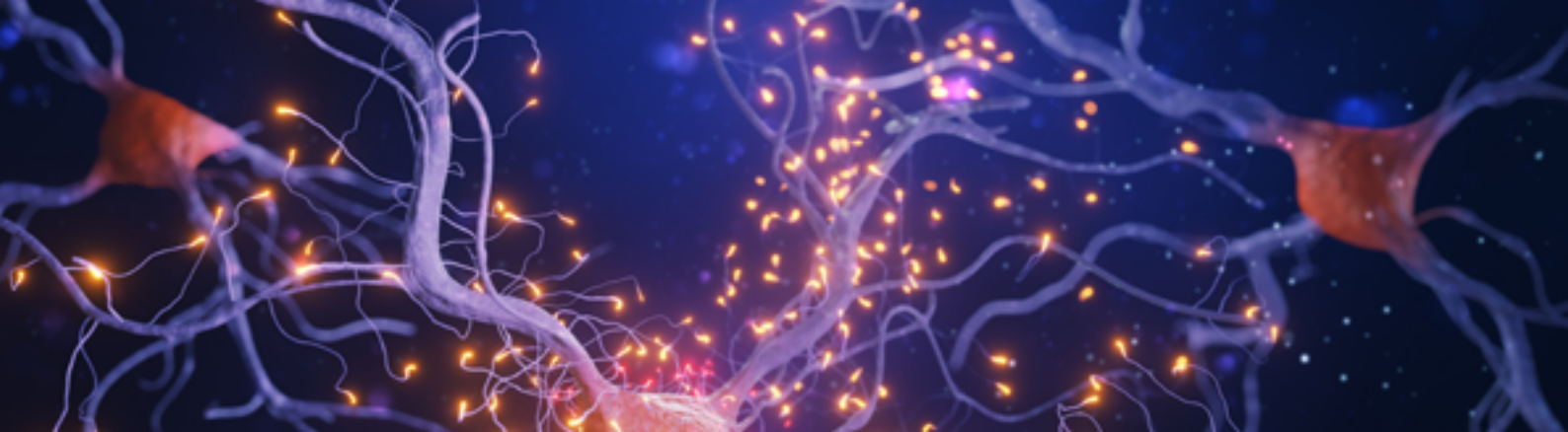
El atlas de Yang se complementa con conjuntos de datos de ratones existentes y, con el tiempo, se beneficiará de la expansión para incluir más muestras humanas y estructuras cerebrales clave relevantes para la migraña. Una de las estructuras más obvias será la interfaz periférica y central para el dolor de cabeza, que abarca el núcleo trigémino caudal y la médula espinal cervical superior, el complejo trigeminocervical.



Nervio trigémino. Este nervio tiene tres ramas, que transmiten información sensorial desde la cara a la médula espinal a través de una estructura llamada ganglio trigémino. El nervio está involucrado en la migraña y otros trastornos de dolor de cabeza, y su anatomía se conserva de manera altamente evolutiva, lo que significa que los estudios en animales pueden resaltar posibles objetivos terapéuticos en humanos.

Nature 607, 39-40 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01479-4>
GBD 2016 Headache Collaborators. Lancet Neurol. 17, 954-976 (2018).

Goadsby, P. J. et al. Physiol. Rev. 97, 553-622 (2017).
Yang, L. et al. Neuron <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.03.003> (2022).



LA DEGRADACIÓN DE LA MICROGLÍA PROVOCA DOLOR CRÓNICO

La lesión del nervio periférico conduce a una hipersensibilidad al dolor de larga duración. El tratamiento del dolor crónico sigue siendo insatisfactorio porque todavía no entendemos completamente los procesos subyacentes.

Shannon Tansley y colegas del Departamento de Anestesia de la Universidad McGill en Montreal, Canadá, descubrieron un nuevo mecanismo por el cual la lesión del nervio periférico causa dolor. Una subpoblación de neuronas de proyección en el cuerno dorsal de la médula espinal que son críticas para la transmisión de señales de dolor al cerebro, pero no otros tipos de células en el cuerno dorsal superficial, están rodeadas selectivamente por estructuras de matriz extracelular especializadas llamadas redes perineuronales. La microglía activada por lesión nerviosa degrada las redes perineuronales alrededor de las neuronas de proyección, lo que aumenta la actividad de las neuronas de proyección, causando posteriormente dolor.

La activación de la microglía en el cuerno dorsal de la médula espinal después de una lesión del nervio periférico contribuye al desarrollo de hipersensibilidad al dolor. No se comprende bien cómo la microglía activada mejora selectivamente la actividad de los circuitos nociceptivos espinales. Después de la lesión del nervio periférico, la microglía degrada las estructuras de la matriz extracelular, las redes perineuronales (PNN), en la lámina I del cuerno dorsal de la médula espinal. Las PNN de la lámina I envuelven selectivamente las neuronas de proyección espinoparabraquial, que integran información nociceptiva en la médula espinal y la transmiten a las regiones cerebrales supraespinales para inducir

la sensación de dolor. La degradación de los PNN por microglía mejora la actividad de las neuronas de proyección e induce comportamientos relacionados con el dolor. Por lo tanto, la degradación inducida por lesión nerviosa de los PNN es un mecanismo por el cual la microglía aumenta selectivamente la salida de los circuitos nociceptivos espinales y causa hipersensibilidad al dolor.

Las aferentes primarias dañadas liberan quimiocinas, moléculas de señalización y proteasas para activar la microglía de la médula espinal, que a su vez mejora la excitabilidad de los circuitos nociceptivos espinales. La microglía libera una serie de sustancias bioactivas que se unen a los receptores de la superficie celular para aumentar la actividad neuronal a través de la modulación de los procesos intracelulares. No se comprende bien cómo estas sustancias sensibilizan específicamente los circuitos de procesamiento del dolor sin afectar a otras modalidades. Los estudios de los mecanismos por los cuales la microglía afecta las funciones neuronales en la médula espinal se han centrado en los mecanismos de acción intracelulares en lugar de la modulación de la matriz extracelular. La matriz extracelular en el sistema nervioso central (SNC) no solo proporciona soporte estructural, sino que también está involucrada en la regulación de la excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica. Su papel en la regulación de los circuitos de dolor espinal, sin embargo, sigue estando mal definido. Las redes perineuronales (PNN) son las estructuras de la matriz extracelular más prominentes en el SNC y están compuestas por una proteína central de proteoglicanos decorada por cadenas de azúcar de sulfato de condroitina. En el neocórtex, los PNN

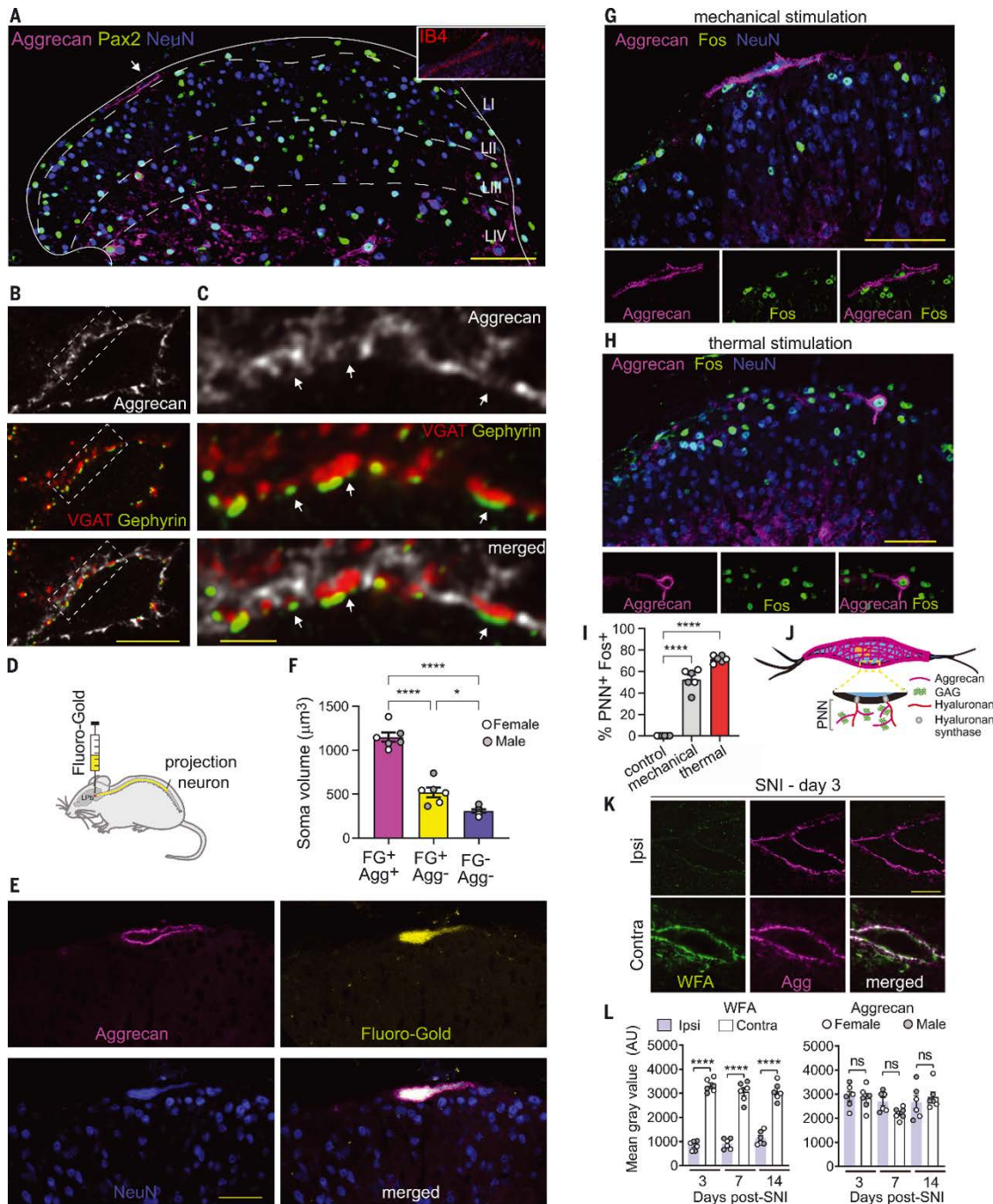
envuelven preferentemente el soma neuronal y las dendritas proximales de interneuronas inhibitoras positivas de parvalbúmina de rápido aumento, modulando su potencial de neuroplasticidad mediante la regulación de las entradas sinápticas y la excitabilidad intrínseca.

Para estudiar si los PNN en la médula espinal se modifican después de una lesión del nervio periférico, los autores canadienses sometieron a los ratones al ensayo de lesión nerviosa evitativa (SNI) de dolor neuropático, que presenta comportamientos de dolor en niveles máximos de 2 a 3 días después de la lesión. La intensidad de la tinción WFA, que marca GAG en PNN, alrededor de las neuronas de proyección de lámina I se redujo significativamente 3 días después de SNI (disminución del 76.3%), mientras que la tinción de aggrecan no se vio afectada. La tinción de WFA alrededor de las neuronas de proyección de la lámina I se mantuvo baja a los 7 y 14 días después de la lesión nerviosa. Los PNN en láminas más profundas no mostraron una disminución en la tinción de WFA.

La degradación de PNN está mediada por microglía. Tres días después del SNI, numerosas microglías contenían inmunorreactividad WFA dentro de sus lisosomas, identificados mediante el etiquetado con anticuerpos contra CD68. La microglía que muestra la colocalización de CD68 y WFA estaba presente en el día 3 después del SNI (67.1% de toda la microglía en el cuerno dorsal) pero no en puntos de tiempo posteriores (días 7 y 14). Para estudiar el papel causal de la microglía en la degradación de los PNN después de una lesión nerviosa, se agotó la microglía utilizando ratones inducibles por Cre que expresan el receptor de toxina diftérica (DTR) selectivamente en microglía (iDTR; TMEM119CreERT2). La lesión de los nervios periféricos en ratones con microglía agotada no evocó hipersensibilidad mecánica y no indujo degradación de los PNN porque no se observó una reducción significativa en la señal WFA alrededor de las neuronas de proyección de la lámina I en el día 3 después del SNI. Para corroborar aún más el papel de la microglía en la modificación de los PNN, se utilizaron ratones que carecen del receptor de quimiocina CX3C 1 (CX3CR1), que está involucrado en la activación de la microglía y la estimulación de su actividad fagocítica. Después de la lesión de los nervios periféricos, los ratones Cx3cr1-/- mostraron microgliosis comparable con la de los animales de control, pero exhibieron un número significativamente reducido de lisosomas microgliales, lo que indica una actividad fagocítica reducida. Los ratones Cx3cr1-/- tampoco

desarrollaron hipersensibilidad al dolor. La lesión nerviosa en animales Cx3cr1-/- no desencadenó la degradación de PNN alrededor de las neuronas de proyección de la lámina I, de manera similar a la de los ratones agotados por microglía, y se detectó una acumulación significativamente reducida de WFA en microglía en el día 3 después de SNI.

Se han demostrado diferencias de sexo en la participación de la microglía en la mediación del dolor crónico, aunque la microgliosis ocurre por igual en ambos sexos después de una lesión nerviosa, y no todos los modelos de dolor y los elementos de la vía de señalización espinal son sexualmente dimórficos. La degradación dependiente de microglía de los PNN y su efecto sobre la actividad sináptica y el comportamiento relacionado con el dolor está presente tanto en hombres como en mujeres.



Los PNN se encuentran alrededor de las neuronas de proyección de la lámina I y se modifican después de una lesión del nervio periférico.

Tansley S et al. Microglia-mediated degradation of perineuronal nets promotes pain. *SCIENCE*, Vol 377, Issue 6601, pp. 80-86, 2022. DOI: 10.1126/science.abl6773.



NUEVOS DATOS SOBRE ENVEJECIMIENTO Y LONGEVIDAD DE ESPECIE

Los estudios comparativos de mortalidad en la naturaleza son necesarios para comprender la evolución del envejecimiento; sin embargo, los tetrápodos ectotérmicos están subrepresentados en este panorama comparativo, a pesar de su idoneidad para probar hipótesis evolutivas. Unos 105 autores, liderados por **Beth A. Reinke**, del Departamento de Biología de la *Northeastern Illinois University* de Chicago, presentaron un estudio de las tasas de envejecimiento y la longevidad en ectotermos tetrápodos silvestres, utilizando datos de 107 poblaciones (77 especies) de reptiles y anfibios no aviares. Probaron hipótesis de cómo el modo termorregulador, la temperatura ambiental, los fenotipos protectores y el ritmo de los hábitos de vida contribuyen al envejecimiento demográfico. Controlando la filogenia y el tamaño corporal, los ectotermos muestran una mayor diversidad de tasas de envejecimiento en comparación con los endotermos e incluyen evidencias filogenéticamente generalizadas de envejecimiento insignificante. Los fenotipos protectores y las estrategias de hábitos de vida explican aún más los patrones macroevolutivos del envejecimiento. El análisis de tetrápodos ectotérmicos en un contexto comparativo mejora nuestra comprensión de la evolución del envejecimiento.

Los estudios comparativos de las tasas de envejecimiento animal en la naturaleza son críticos para evaluar los límites potenciales de la longevidad y para comprender los factores ecológicos y evolutivos que dan forma a la variación en las estrategias de envejecimiento. Los indicadores demográficos del envejecimiento incluyen la longevidad adulta y las medidas que capturan si la

mortalidad específica por edad se acelera con el avance de la edad adulta. Estudios comparativos anteriores han proporcionado información importante sobre la evolución del envejecimiento demográfico en tetrápodos endotérmicos (aves y mamíferos). Sin embargo, los ectotermos tienen la mayoría de los registros de longevidad animal y constituyen 26 de los 30 registros conocidos de especies de vertebrados con una longevidad máxima estimada en >100 años (ejemplos de tetrápodos incluyen tortugas de Galápagos, tortugas de caja orientales, tortugas de estanque europeas y salamandras *Proteus*). Además, algunos tetrápodos ectotérmicos pueden exhibir una mortalidad baja o incluso insignificante. Comprender si y cómo la selección natural ha dado forma a las trayectorias de mortalidad y la longevidad requiere pruebas controladas filogenéticamente para determinar si estos resultados específicos de especie son anomalías que evolucionaron en linajes específicos de ectotermos o si son resultados evolutivos comunes y recurrentes. Los avances recientes en el contraste de la longevidad de endotermos y ectotermos han contribuido a una perspectiva filogenética sobre la vida útil, pero a menudo utilizan la longevidad máxima como su métrica. Esta métrica no se basa en la trayectoria de mortalidad específica por edad y está influenciada por el tamaño de la muestra, por lo que puede llevar a conclusiones inexactas. Un análisis exhaustivo del envejecimiento demográfico a través de tetrápodos ectotérmicos requiere décadas de investigación a nivel de población basada en el campo, colaboraciones internacionales y poderosas herramientas cuantitativas. La integración de estos esfuerzos a través de estudios y taxones permite

probar hipótesis evolutivas del envejecimiento y una comprensión filogenética de la evolución del envejecimiento a través de los tetrápodos.

La genética evolutiva del envejecimiento es el resultado de trayectorias de equilibrio de selección de mutaciones específicas de la edad, donde las mutaciones tienen efectos específicos de la edad que pueden ser estrictamente perjudiciales en etapas o edades adultas posteriores y/o beneficiosas antes (es decir, antagónicamente pleiotrópicas). Las hipótesis sobre cómo la selección natural y el medio ambiente interactúan para dar forma a este equilibrio fueron formuladas por primera vez por **Medawar** y desarrolladas por **Hamilton** y otros. En los ectotermos, la temperatura corporal varía con el ambiente y, debido a que el metabolismo responde a la temperatura, el metabolismo ectotérmico y los procesos celulares se regulan a la baja en temperaturas frías, lo que permite períodos prolongados de brumación. Además, después de controlar el tamaño corporal, los ectotermos tienen tasas metabólicas en reposo más bajas que los endotermos. En consecuencia, la hipótesis del modo termorregulador predice que los linajes ectotérmicos han desarrollado tasas de envejecimiento más bajas y mayores longevidades que sus contrapartes endotérmicas de tamaño similar. En capas sobre el modo metabólico, se espera que la temperatura ambiental en sí misma sea un fuerte impulsor de la mortalidad en los ectotermos, afectando tanto la evolución como la plasticidad del envejecimiento a través de mecanismos metabólicos. Dentro de muchas especies endotérmicas, los individuos con temperaturas corporales más bajas viven más tiempo y envejecen más lentamente que aquellos con temperaturas corporales más altas, pero en todas las especies, este patrón es menos claro. Del mismo modo, los ectotermos en climas más fríos también pueden exhibir una vida útil más larga en comparación con los de climas más cálidos (hipótesis de la temperatura).

Se esperaría que los fenotipos que alteran las trayectorias de selección de mutaciones específicas de la edad resulten en la evolución de las tasas alteradas de envejecimiento, siempre que exista variación genética. Por ejemplo, se espera que las especies con fenotipos que reducen el riesgo de mortalidad tengan tasas de envejecimiento más bajas (hipótesis de los fenotipos protectores). Los tetrápodos ectotérmicos, como los anfibios, con mecanismos de protección química pueden vivir más tiempo que los que no los tienen; sin embargo, se desconoce cómo este rasgo (y cualquier

comportamiento asociado) afecta la tasa de envejecimiento. Los ectotermos tetrápodos son muy adecuados para permitir comparaciones directas de las tasas de envejecimiento entre especies con y sin fenotipos que tienen tales protecciones físicas o químicas. Dentro de los reptiles, diversos rasgos pueden conferir protección contra la depredación y/o factores estresantes ambientales, incluidos los caparazones de tortuga, la armadura de cocodrilo y el veneno de serpiente. Del mismo modo, en los anfibios, muchas especies producen secreciones tóxicas o desagradables. A pesar de estas características, la hipótesis de los fenotipos protectores no se ha probado en tetrápodos ectotérmicos utilizando métricas de envejecimiento robustas.

El envejecimiento y la longevidad pueden coevolucionar a través de la selección directa o indirecta de los rasgos de los hábitos de vida que están genéticamente correlacionados. Bajo la pleiotropía antagónica, los genes que confieren una mayor aptitud en la vida temprana en relación con la vida tardía aumentarán en frecuencia en las poblaciones que están sesgadas hacia las clases de edad más jóvenes. Debido a que muchos tetrápodos ectotérmicos tienen un crecimiento y fecundidad indeterminados, la teoría de los hábitos de vida predice que tales especies deberían tener una selección más fuerte contra mutaciones con efectos deletéreos de edad tardía (ya sean antagónicamente pleiotrópicos o no) en relación con las especies con crecimiento y fecundidad determinados. Cualquier especie en la que los individuos de las clases de mayor edad contribuyan más al crecimiento de la población (por ejemplo, a través de la fecundidad o el comportamiento) en relación con otras especies debe tener un envejecimiento concomitante más lento. Por lo tanto, la tasa de envejecimiento puede evolucionar a partir de la covariación genética entre los rasgos de los hábitos de vida, como la fecundidad anual, la edad en la primera reproducción y la supervivencia anual. Esto da como resultado un continuo lento-rápido de los hábitos de vida que deberían coincidir con las tasas de envejecimiento lento a rápido (hipótesis del continuo lento-rápido). Por ejemplo, el envejecimiento rápido, que se espera que se correlacione con una vida reproductiva corta, debe evolucionar de manera correlacionada con el ritmo de vida rápido, y viceversa. Por lo tanto, la existencia de una fuerte covariación positiva entre los rasgos de los hábitos de vida predice que la tasa de envejecimiento debería coincidir con la edad en la primera reproducción (negativamente) y con la fecundidad anual (positivamente), de modo que

las especies que maduran relativamente temprano o aquellas que asignan relativamente más energía a la reproducción temprana en la vida muestran un envejecimiento más rápido y longevidades más cortas.

Beth A. Reinke *et al* aplicaron métodos filogenéticos comparativos para marcar los datos de recaptura de los tetrápodos para analizar la variación en el envejecimiento demográfico del ectotermo y la longevidad en la naturaleza, para comparar el envejecimiento y la longevidad (utilizando una métrica derivada de la trayectoria de mortalidad) con los endotermos, y para abordar las siguientes cuatro hipótesis distintas pero no mutuamente excluyentes: (i) modo termorregulador, (ii) temperatura, (iii) fenotipos protectores y (iv) continuo lento-rápido. Analizaron los datos de captura-recaptura a largo plazo recopilados en la naturaleza de 107 poblaciones de 77 especies, con una duración promedio del estudio de 17 años (que van de 4 a 60 años), para evaluar los patrones macroevolutivos de tasa de envejecimiento y longevidad en anfibios y reptiles no aviares). Presentaron el primer análisis comparativo exhaustivo de los patrones de envejecimiento a través de estos ectotermos y estimaron tanto la tasa de envejecimiento (calculada como la pendiente de la tasa relativa de mortalidad específica por edad derivada del modelo de Gompertz, β_1) como la longevidad (calculada como el número de años después de la edad en la primera reproducción hasta que el 95% de los adultos en una cohorte determinada han muerto, a diferencia de la edad del individuo más longevo). Específicamente, probaron lo siguiente: (i) si los ectotermos envejecen consistentemente más lentamente y viven más tiempo que los endotermos; (ii) si la temperatura ambiental media anual, mínima o máxima experimentada por una población covariada con tasa de envejecimiento y longevidad; (iii) si las especies con fenotipos protectores (físicos o químicos) envejecen más lentamente y viven más tiempo que las que carecen de protección física o química; y (iv) si la tasa de envejecimiento y la longevidad confluyen fuertemente con otros rasgos biológicos, como la edad en la primera reproducción y la fecundidad anual.

Los autores encontraron una mayor variación en las tasas de envejecimiento y longevidad en los tetrápodos ectotérmicos silvestres que en las aves y los mamíferos. Las tortugas, los cocodrilos y las salamandras tienen tasas de envejecimiento notablemente bajas y longevidades prolongadas para su tamaño. La mayoría de las tortugas tienen

protección física (caparazones óseos), así como un ritmo de vida relativamente lento, lo que contribuye a su envejecimiento insignificante y a su longevidad excepcional. Aunque las tasas de envejecimiento de las tortugas son bajas en general, son sorprendentemente variables. Por ejemplo, dentro de *Chrysemys picta*, la edad en la madurez, la longevidad y las tasas de envejecimiento varían mucho incluso entre las poblaciones. Las tortugas en cautiverio demuestran tasas de envejecimiento lentas a insignificantes, similares a los hallazgos en especies silvestres. Los ectotermos tienen una gran diversidad de tasas de envejecimiento y longevidades. Dentro de los ectotermos, las tasas de envejecimiento oscilaron entre -0.013 y 2.1, lo que corresponde a un continuo de envejecimiento insignificante a envejecimiento muy rápido. La longevidad del ectotermo (estimada como el número de años después de la primera reproducción cuando el 95% de los adultos han muerto) varió de 1 a 137 años. A modo de comparación, las tasas de envejecimiento de primates están entre 0.04 y 0.50 (longevidad: 4 a 84 años), con una tasa de envejecimiento humano de ~0.1 [longevidad: 100 años]. Las tasas generales de envejecimiento de los mamíferos variaron de 0.03 a 0.63, con un único valor alto de 1.6 observado en los lunares orientales (*Scalopus aquaticus*), lo que representa un valor atípico. Aunque no se observó un envejecimiento insignificante en ningún mamífero, se ha identificado en ratas topo desnudas. Un grupo notable de vertebrados tienen tasas de envejecimiento y longevidades muy variables y contienen especies de gran interés para la biología del envejecimiento (por ejemplo, peces de roca, búfalos de boca grande y poeciliidos de corta duración).

La hipótesis del modo termorregulador reveló que, contrariamente a las expectativas, los ectotermos no tenían tasas más lentas de envejecimiento o vidas más largas en comparación con endotermos de tamaño similar. Sin embargo, el modo termorregulador parece modular la relación entre la tasa de envejecimiento y la longevidad (cuando se controla filogenéticamente y la masa corporal).

La temperatura ambiental media interactúa con la clase de tal manera que la tasa de envejecimiento aumenta con la temperatura en los reptiles, pero disminuye con la temperatura en los anfibios. No se encontró asociación entre la longevidad y la temperatura ambiental media, mínima o máxima. Debido a que la temperatura es un mediador próximo de los procesos celulares y bioquímicos, también es probable que sea un agente de selección

para la adaptación local entre las poblaciones, y la plasticidad dentro de los individuos, para los fenotipos relacionados con el envejecimiento y la longevidad. Por definición, el aumento de la temperatura ambiental aumenta la tasa metabólica del ectotermo (a excepción de la compensación del comportamiento termorregulador) y supuestamente acelera la acumulación de daño molecular a través de múltiples procesos, como la producción de radicales libres, el desgaste de los telómeros, la secreción de citoquinas de las células senescentes y el daño al ADN. Por ejemplo, en las serpientes de liga y la rana manchada de Columbia, se ha planteado la hipótesis de que las diferencias térmicas entre las poblaciones son un agente de selección para la divergencia de los hábitos de vida, incluido el envejecimiento. Los experimentos de laboratorio que elevan los ectotermos bajo diferentes regímenes térmicos pueden probar directamente el efecto próximo de la temperatura sobre el envejecimiento y son necesarios para separar cómo la temperatura podría influir en la evolución del envejecimiento. Se desconoce si el calentamiento global afectará la evolución de las tasas de envejecimiento y cómo afectará, pero será especialmente importante entenderlo para tomar decisiones de gestión y conservación que eviten la extinción de especies.

Este estudio refuerza la hipótesis de los fenotipos protectores dentro de los tetrápodos ectotérmicos. Las especies con fenotipos físicamente protectores, como armaduras, espinas o conchas, envejecen más lentamente y viven mucho más tiempo para su tamaño que aquellas sin fenotipos protectores. Aunque las especies con protección química tienen mayores longevidades máximas que las que no la tienen, las métricas que describen la trayectoria de mortalidad adulta están vinculadas a estos fenotipos protectores. Este resultado puede explicar las tasas excepcionalmente lentas de envejecimiento en las tortugas junto con las longevidades prolongadas. Las salamandras también envejecen lentamente en relación con otros ectotermos tetrápodos. No se pudo incluir comportamientos, como los estilos de vida fosoriales, el comportamiento acuático *versus* terrestre, o la actividad estacional, que pueden funcionar como protecciones conductuales al reducir el riesgo de depredación y reducir las tasas de mortalidad. Además, muchas salamandras tienen capacidades regenerativas que podrían contribuir a retrasar el envejecimiento a través de una mayor eficiencia de reparación de daños.

El continuo lento-rápido de los hábitos de vida se correlaciona con los patrones de envejecimiento. Tanto las tasas de envejecimiento como las longevidades se asociaron con otros rasgos biológicos (por ejemplo, la edad en la primera reproducción y la fecundidad anual) en reptiles y anfibios. La edad más temprana en la primera reproducción en reptiles se correlacionó con tasas de envejecimiento más rápidas. Se ha documentado un patrón similar en aves y mamíferos, donde una edad más temprana en la primera reproducción correspondió a una edad más temprana de inicio de la senescencia. Las especies de anfibios con mayores fecundidades anuales y, por lo tanto, una mayor asignación reproductiva anual, tuvieron tasas de envejecimiento más rápidas, lo que también se ha encontrado en aves y mamíferos y apoya la predicción original de Hamilton. La edad más temprana en la primera reproducción también se asoció con una longevidad más corta tanto en anfibios como en reptiles. Anunciada como un componente clave de los hábitos de vida, esta relación positiva entre la edad en la primera reproducción y la longevidad adulta es, por lo tanto, robusta también en los ectotermos tetrápodos. Estos resultados son congruentes con los patrones detectados en vertebrados endotérmicos y encajan en un marco evolutivo existente de correlaciones genéticas subyacentes a las relaciones entre los rasgos de hábitos de vida, incluido el envejecimiento y la longevidad.

La evolución de las tasas de envejecimiento y la longevidad tiene aparentemente múltiples determinantes, desde rasgos de los hábitos de vida hasta adaptaciones morfológicas, produciendo patrones de envejecimiento complejos en tetrápodos de rango libre. Los estudios a largo plazo de especies de poblaciones silvestres fueron necesarios para comprender tal complejidad en el contexto natural en el que evolucionó el envejecimiento y permitieron el uso de métricas de envejecimiento más precisas. Este estudio de campo a largo plazo aclara los patrones subyacentes a la evolución de la tasa de envejecimiento en vertebrados tetrápodos, destacando los vínculos entre los fenotipos protectores, las tácticas de los hábitos de vida y la variación del envejecimiento en la naturaleza.



LA HAPLOINSUFICIENCIA DE OTULIN RESPONSABLE DE INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS GRAVES EN HUMANOS

La variabilidad clínica interindividual tras la infección por *Staphylococcus aureus* en personas sanas es poco conocida. Utilizando enfoques genéticos humanos, **Andrés N. Spaan**, del *St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases* en la *Rockefeller University* de New York y del *Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University*, en Holanda, con un nutrido grupo de colaboradores, encontraron un enriquecimiento de todo el genoma para variantes heterocigotas raras de OTULIN en una cohorte de pacientes con enfermedad estafilocócica grave. La deficiencia de OTULIN autosómica dominante opera por haploinsuficiencia y es fenocopiada en pacientes con el síndrome de delección cromosómica 5p- (o Cri-du-Chat) más común. La haploinsuficiencia de OTULIN subyace a la necrosis estafilocócica de la piel y los pulmones al aumentar la susceptibilidad de las células no hematopoyéticas residentes en el tejido al factor de virulencia estafilocócica principal α toxina. Los anticuerpos neutralizantes de toxinas α provocados naturalmente aparentemente rescatan el trastorno y contribuyen a una penetrancia clínica incompleta.

Staphylococcus aureus es un patógeno bacteriano con un impacto global en la salud humana. La mayoría de las personas portan *S. aureus* en la piel y en las fosas nasales, pero una minoría desarrolla una enfermedad estafilocócica potencialmente mortal. La base molecular de la variabilidad clínica interindividual tras la exposición e infección por *S. aureus* no está clara. Los trastornos hereditarios o adquiridos que afectan a la inmunidad mieloide innata confieren una predisposición a la enfermedad

estafilocócica, pero representan solo una pequeña proporción de los casos. La mayoría de los casos de enfermedad estafilocócica grave siguen sin tener explicación.

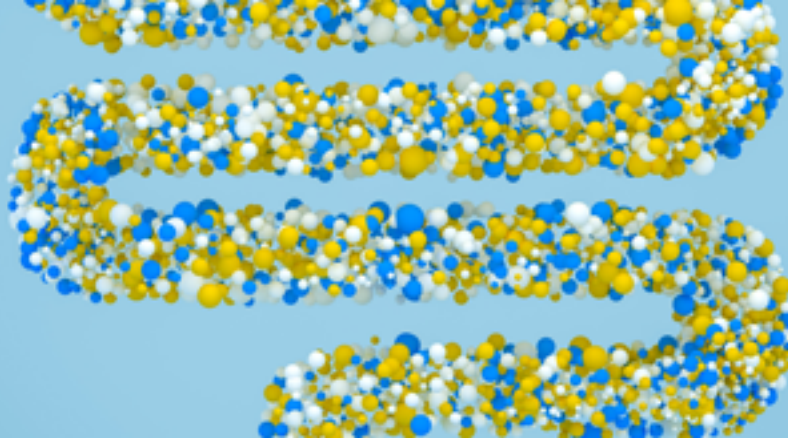
Los errores innatos de inmunidad de un solo gen están siendo implicados en un número creciente de enfermedades infecciosas potencialmente mortales. Los autores realizaron un estudio de todo el genoma para identificar los determinantes genéticos humanos de la enfermedad estafilocócica grave. Se probó la homogeneidad genética en una cohorte de pacientes con enfermedad estafilocócica inexplicable potencialmente mortal mediante la búsqueda de enriquecimiento de variantes en los exomas de 105 casos y 1274 controles. Se consideraron variantes raras y se probó un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta.

Existe un enriquecimiento para las variantes heterocigotas de OTULIN en pacientes con enfermedad estafilocócica grave. OTULIN es una deubiquitinasa lineal y reguladora negativa de la señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B) codificada por un gen en el cromosoma 5p. Las mutaciones bialélicas de OTULIN causan una afección autoinflamatoria de inicio temprano llamada síndrome autoinflamatorio relacionado con OTULIN (ORAS). Los probandos heterocigotos para las variantes deletéreas de OTULIN sufrían de necrosis cutánea o pulmonar potencialmente mortal. Su enfermedad fue típicamente desencadenada por la infección por *S. aureus* y ocurrió desde la adolescencia en adelante. Clínicamente, la penetrancia fue incompleta y la expresividad fue variable. El mecanismo de

dominancia fue la haploinsuficiencia, que fue fenocopiada bioquímica y clínicamente en pacientes con el síndrome de delección cromosómica 5p- (Cri-du-Chat) más común. Los subconjuntos de leucocitos sanguíneos no se vieron afectados desde el punto de vista funcional y del desarrollo. En los fibroblastos dérmicos, la haploinsuficiencia de OTULIN aumentó los niveles de ubiquitina lineal, pero la señalización NF- κ B mediada por el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) permaneció intacta. A través de la diafonía con CYLD, la haploinsuficiencia de OTULIN causó la acumulación de complejos de caveolina-1 modificados con cadenas de poliubiquitina ligadas a lisina-63 (K63-Ub). La acumulación de caveolina-1 en los fibroblastos dérmicos de los pacientes, pero no en los leucocitos, aumentó la citotoxicidad del factor de virulencia estafilocócica α -toxina. Cuando la α -toxina se une a su receptor, desintegrina y metaloproteasa que contiene la proteína 10 (ADAM10), el receptor se retiene en la superficie celular, mejorando la citotoxicidad en los fibroblastos dérmicos de los pacientes. La inmunidad intrínseca celular deteriorada a la α -toxina debido a la haploinsuficiencia de OTULIN fue rescatada por anticuerpos neutralizantes de α -toxinas.

Al interrumpir la inmunidad intrínseca celular a la toxina α en los fibroblastos y, tal vez, otras células no leucocíticas, la haploinsuficiencia humana de OTULIN subyace a la enfermedad estafilocócica potencialmente mortal de la piel y los pulmones. Los anticuerpos neutralizantes de α -toxinas provocados naturalmente en heterocigotos pueden contribuir a una penetrancia clínica incompleta. El estudio de la haploinsuficiencia de OTULIN, un raro error innato de inmunidad, ayudó a aclarar un fenotipo observado en individuos con síndrome de Cri-du-Chat (5p-), una anomalía cromosómica más común.

Spaan AN et al. Human OTULIN haploinsufficiency impairs cell-intrinsic immunity to staphylococcal α -toxin. SCIENCE, 19 May 2022, Vol 376, Issue 6599. DOI: 10.1126/science.abm6380.



LA MICROBIOTA INTESTINAL ES SUSTANCIALMENTE DIFERENTE EN EL MEDIO URBANO Y EN EL RURAL CON POTENCIAL REPERCUSIÓN SOBRE EL DESARROLLO Y LA SALUD DE LOS NIÑOS

Los seres humanos que viven un estilo de vida urbano en los países industrializados tienden a tener una microbiota menos diversa que las personas que viven en condiciones más rurales. Utilizando la secuenciación del ARN ribosómico fecal 16S, **Matthew R. Olm** y colegas del *Department of Microbiology and Immunology* de la *Stanford University School of Medicine*, en Stanford, California, encontraron que después de los primeros 6 meses de vida, el microbioma de los bebés que viven en ambientes contrastantes divergió de los ensamblajes dominados por bifidobacterias. La secuenciación metagenómica profunda reveló que una gran proporción de las especies bacterianas detectadas en muestras de bebés cazadores-recolectores eran nuevas y eran indetectables en muestras de niños urbanos. La diversidad de la microbiota intestinal aparece temprano en la vida de los bebés cazadores-recolectores y es rastreable a la transmisión materna, con cierta influencia del entorno local. El principal impulsor de las diferencias entre la microbiota intestinal se origina en el estilo de vida en lugar de la geografía. Se sospecha, pero sigue siendo enigmático, que tales diferencias en la microbiota tienen implicaciones funcionales para la salud de los niños en desarrollo.

El ensamblaje del microbioma infantil se ha estudiado intensamente en bebés de países industrializados, pero se sabe poco sobre este proceso en poblaciones rurales. Olm *et al* secuenciaron muestras de heces infantiles de los cazadores-recolectores Hadza de Tanzania y las analizaron en un metanálisis global. Los microbiomas infantiles se desarrollan a lo largo de trayectorias asociadas al estilo de vida, con más

del 20% de los genomas detectados en el intestino infantil Hadza que representan nuevas especies. Los bebés urbanos, incluso aquellos que son amamantados, tienen microbiomas caracterizados por una escasez de *Bifidobacterium infantis* y casetes de genes involucrados en el uso de la leche humana. Las cepas dentro de los grupos taxonómicos asociados al estilo de vida se comparten entre las diadas madre-hijo, de acuerdo con la herencia de la vida temprana de los microbiomas en forma de estilo de vida. Las diferencias específicas de la población en la composición y función del microbioma infantil subrayan la importancia de estudiar los microbiomas de personas fuera de las naciones ricas e industrializadas.

El microbioma intestinal humano se somete a un complejo proceso de ensamblaje que comienza inmediatamente después del nacimiento. Los nuevos microbios que intentan injertarse dentro de esta comunidad a menudo dependen de nichos establecidos por especies colonizadoras anteriores y, por lo tanto, la composición final del microbioma adulto puede depender de las especies adquiridas de forma temprana en la vida. El proceso de ensamblaje del microbioma de los bebés que viven en países industrializados está bien estudiado y tiende a seguir una serie de pasos caracterizados que conducen a la composición del microbioma intestinal de baja diversidad característica de los adultos urbanos. El proceso de ensamblaje del microbioma que ocurre en los bebés que viven estilos de vida rurales es en gran parte desconocido. De particular interés son los siguientes: el momento en que los microbiomas de los bebés de diferentes estilos de vida divergen,

los microbios y las funciones que son características de los bebés de diferentes estilos de vida, y si hay diferencias en los taxones que se transmiten verticalmente de madres a bebés, que siembran el proceso de ensamblaje del microbioma.

Para abordar estas preguntas, se realizó una secuenciación metagenómica en muestras fecales infantiles de Hadza, un grupo de cazadores-recolectores modernos en el África subsahariana. Los Hadza habitan campamentos de arbustos seminómadas de ~5 a 30 personas, exhiben un nivel moderado de crianza de niños en la comunidad dentro de estos campamentos, y son amamantados tempranamente y destetados a una dieta de polvo de baobab y carne premasticada a los ~2 a 3 años de edad. En este estudio, (i) se analizó un conjunto de datos global de 1900 muestras de secuenciación de ARNr 16S de muestras fecales infantiles sanas de 18 poblaciones (incluidas 62 muestras de bebés Hadza) para contextualizar el microbioma infantil Hadza, y (ii) se realizó una secuenciación metagenómica profunda en 39 muestras fecales infantiles Hadza y muestras fecales maternas correspondientes para 23 lactantes con el fin de evaluar la variación de subespecies, el potencial funcional y los patrones de transmisión vertical.

Una ordenación UniFrac creada a partir de todas las muestras de secuenciación de ARNr 16S 1900 reveló que la edad y el estilo de vida estaban fuertemente asociados con el primer y segundo eje de variación, respectivamente. La comparación de poblaciones que practican diferentes estilos de vida dentro del mismo país demuestra que el estilo de vida compartido afecta la composición de la microbiota más que la proximidad geográfica. El microbioma de los bebés que viven estilos de vida urbanos diverge de otros dentro de los primeros 6 meses de vida, mientras que los microbiomas de los bebés que viven estilos de vida de transición *versus* rurales divergen a ~30 meses de vida.

Se identificaron cinco grupos de coabundancia microbiana (CAG) que en conjunto representan un promedio del 93.8% de la composición de la microbiota por muestra. El *Bifidobacterium-Streptococcus* CAG domina a los bebés de todos los estilos de vida en los primeros años de vida (0 a 6 meses), y con el tiempo este CAG cede al *Bacteroides-Ruminococcus gnavus* CAG en bebés urbanos y al *Prevotella-Faecalibacterium* CAG en bebés que viven estilos de vida de transición o rurales. Las diferencias relacionadas con el estilo de vida en los

CAG dominantes se vuelven más pronunciadas con el tiempo y reflejan las compensaciones taxonómicas observadas en la infancia tardía y la edad adulta.

Se observan amplias diferencias asociadas al estilo de vida y la edad en la capacidad funcional general de los microbiomas infantiles, consistentes con el análisis basado en amplicones de ARNr 16S. Los metagenomas infantiles Hadza se ensamblaron y se unieron en genomas ensamblados por metagenomas (MAR) que representan 745 especies, 175 (23.4%) de las cuales representan especies nuevas en comparación con la colección del Genoma Gastrointestinal Humano Unificado (UHGG). Se recuperaron nuevas especies de diversos grupos filogenéticos. El 88.6% se recuperaron de múltiples muestras de Hadza y se observó que su calidad genómica era similar a la de los genomas en la UHGG. En general, el 23.4% de las especies microbianas detectadas en los bebés Hadza representan especies novedosas. Estos datos respaldan que, al igual que el intestino adulto de Hadza, el intestino del bebé Hadza contiene una extensa diversidad previamente no caracterizada.

La especificidad taxonómica ofrecida por la secuenciación metagenómica permite identificar especies particulares que se agotan o enriquecen en los bebés que viven en estilos de vida urbanos frente a los rurales. Entre los lactantes identificados en este análisis se identificaron 310 especies VANISH y 12 BloSSUM. La comparación con una gran base de datos de especies microbianas de hábitats no humanos reveló que ninguna VANISH y solo una especie BloSSUM coinciden con los genomas recuperados fuera del tracto digestivo o las aguas residuales industriales, mientras que 21 VANISH y tres especies BloSSUM coinciden con los microbios recuperados de heces animales no humanas. Las especies VANISH son más numerosas y abundantes que BloSSUM, y 63 especies de VANISH están efectivamente extintas (nunca detectadas) en bebés que viven estilos de vida urbanos de transición. Muchas especies de VANISH (45.2%; 140 de 310) están presentes a los 0 a 6 meses en lactantes rurales, mientras que las especies de BloSSUM rara vez se detectan tan temprano en los bebés de estilo de vida urbano (16.7%; 2 de 12). Estos patrones sugieren que se pierden más especies de las que se ganan a medida que los estilos de vida se industrializan.

Los datos de amplicon y metagenómica muestran que *Bifidobacterium* es el taxón más prevalente en los primeros años de vida. En los primeros 6 meses,

los bebés que viven estilos de vida rurales están dominados por *Bifidobacterium infantis* (también conocido como *Bifidobacterium longum subsp. infantis*), un prolífico utilizador de oligosacáridos de la leche humana (HMO) que se asocia positivamente con la salud humana y se usa comúnmente en suplementos probióticos. *B. infantis* se agota significativamente en microbiomas urbanos a los 0 a 6 meses y se encuentra en niveles intermedios en lactantes de transición. *Bifidobacterium breve*, una especie capaz de degradación limitada de HMO, es en cambio la especie *bifidobacterium* más abundante en lactantes industrializados. *B. infantis* es antiasociada con *B. breve* en lactantes de todos los estilos de vida. Esta tendencia también se mantiene específicamente entre los bebés urbanos, lo que sugiere que puede ser impulsada por la exclusión competitiva en lugar de factores específicos del estilo de vida.

Para determinar si estas diferencias a nivel de especie resultan en diferencias en toda la comunidad en la capacidad de degradación de HMO, se mapearon lecturas metagenómicas a los grupos genéticos mejor caracterizados para la utilización de la leche humana. Cinco de estos grupos están involucrados en la degradación de HMO (H1 a H5) y uno está involucrado en la eliminación de nitrógeno (conocido como el grupo de "ureasa"). Estudios recientes han relacionado su expresión en el microbioma intestinal infantil con los resultados inmunológicos sistémicos de salud. Cinco de los seis grupos son más prevalentes en los lactantes rurales que en los urbanos, y su prevalencia entre los lactantes en transición se produce entre estos dos extremos. El grupo H5, sin embargo, exhibe persistencia continua más allá del primer año de vida solo en bebés de estilos de vida urbanos. El cúmulo H5 codifica un transportador de tipo ABC conocido por unirse a las estructuras centrales de HMO, y se encuentra más comúnmente en *B. breve* que en *B. infantis* (presente en 119 de 129 MAGs de *B. breve* y 41 de 69 MAGs de *B. infantis* recuperados de bebés urbanos)). La persistencia del grupo H5 más allá de los 12 meses en bebés urbanos, un período de tiempo en el que la lactancia materna es menos común en estas poblaciones, sugiere que este conjunto de genes existe en genomas que no dependen de la lactancia materna. El consumo de leche materna entre los lactantes urbanos reduce, pero no elimina, las diferencias asociadas al estilo de vida en la prevalencia de *B. infantis* y casetes de degradación de HMO.

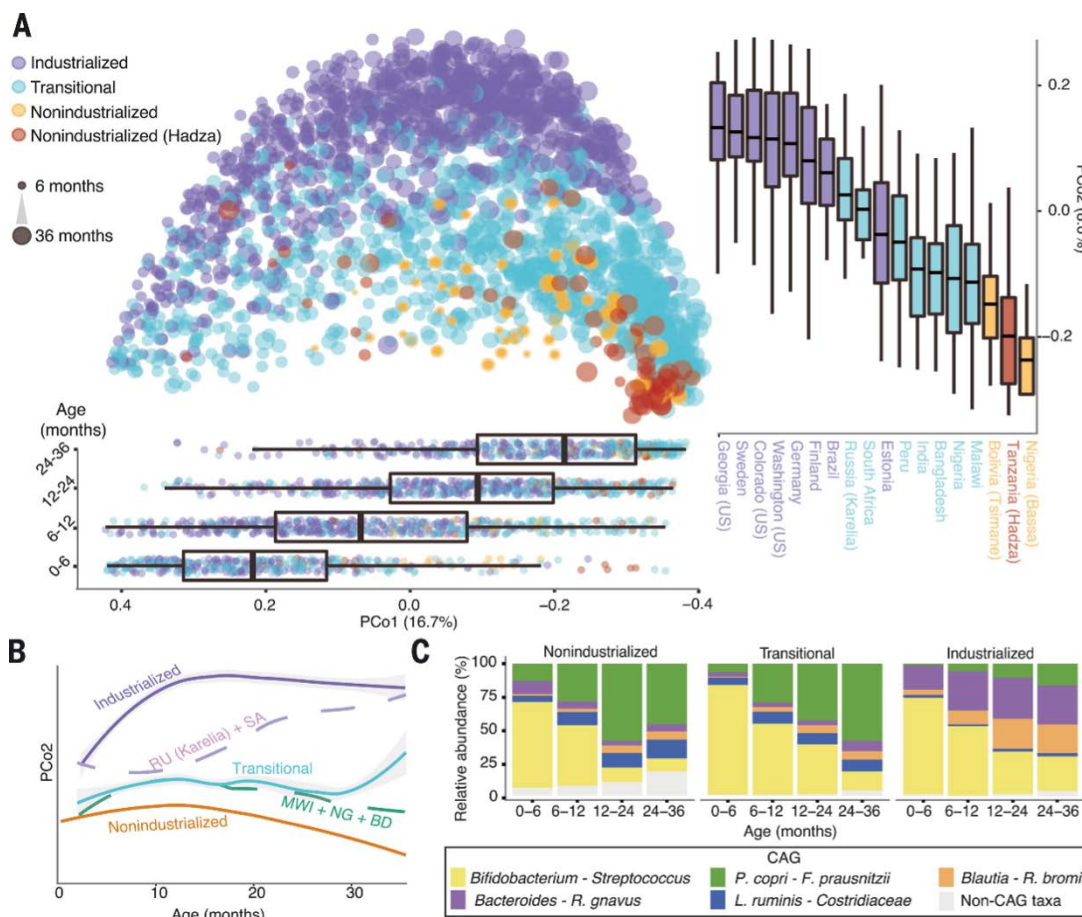
Se descubrieron varias diferencias funcionales asociadas al estilo de vida, incluyendo (i) el

enriquecimiento de la familia 163 de glucósidos hidrolasas (GH163), una CAZy involucrada en la utilización de N-glicanos complejos (incluidos los que se encuentran en las inmunoglobulinas), en lactantes rurales *versus* urbanos, (ii) prevalencia diferencial de tres Pfams (incluyendo una relacionada con el ensamblaje flagelar), y (iii) aumento de la prevalencia de cuatro grupos de genes no caracterizados en MAGs de lactantes rurales *versus* urbanos. Para verificar estos hallazgos basados en la metagenómica, se aislaron y secuenciaron 20 cepas de *B. infantis* de las mismas muestras fecales de bebés Hadza. GH163 y los cuatro grupos de genes también mostraron enriquecimiento entre los aislados de Hadza *B. infantis* en comparación con los genomas de referencia pública. Finalmente, se observó una fuerte agrupación filogenética específica del estilo de vida entre las secuencias aisladas de *B. infantis* y los MAGs. Esta observación de fuertes señales filogenéticas específicas de la región podría reflejar la transmisión vertical multigeneracional a largo plazo.

Para evaluar el alcance de la transmisión de la deformación vertical en los bebés Hadza, se secuenciaron las muestras fecales de las madres Hadza correspondientes. Se realizó un análisis detallado del seguimiento de la deformación con inStrain con un umbral para cepas idénticas del 99.999% popANI. Los pares de diádas comparten muchas más cepas (6.4 frente a 0.3) y tienen un mayor porcentaje de cepas compartidas (12.4% frente a 0.5%) que los pares no diádicos en promedio. Además, los no-Hadza que viven en el mismo campamento de arbustos comparten más cepas que los que viven en diferentes campamentos de arbustos, de acuerdo con el aumento de las tasas de intercambio de cepas previamente reportadas dentro de las redes sociales de Fiji. El intercambio vertical de cepas se detectó entre un rango de filos en el Hadza y fue mayor entre *Bacteroidota* y *Cyanobacteria* y menor entre *Firmicutes*. Los lactantes urbanos también exhibieron un aumento y una disminución del intercambio de cepas verticales de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, respectivamente. Estos resultados sugieren que la interacción comunitaria durante la crianza de los bebés y/o los microambientes de los campamentos de arbustos puede propagar el intercambio microbiano grupal.

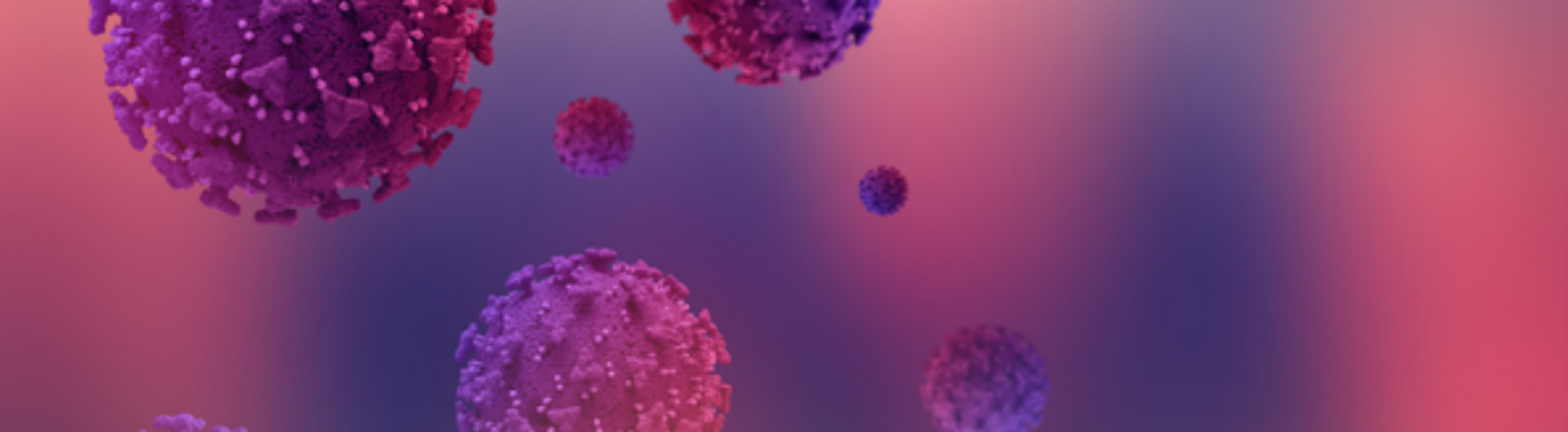
Estos datos muestran que los bebés de todos los estilos de vida comienzan la vida con composiciones similares de microbiota intestinal dominadas por bifidobacterias, pero las diferencias sutiles detectadas en los primeros años de vida se agravan

con el tiempo. Las diferencias en la composición de las especies y los genes de degradación de HMO de las comunidades de *Bifidobacterium* inicialmente dominantes son especialmente relevantes ya que estudios recientes de estos mismos genes sugieren que su agotamiento en bebés urbanos podría tener consecuencias inmunes negativas a largo plazo. Los mismos taxones que diferencian los estilos de vida a los 0 a 6 meses de vida son los que se transmiten más comúnmente verticalmente, lo que sugiere que la transmisión vertical puede ayudar a establecer trayectorias de desarrollo alternativo. De manera crucial, los bebés que viven estilos de vida de transición muestran fenotipos intermedios entre los de los bebés urbanos y rurales en casi todos los análisis realizados. Aunque no es concluyente, esta es una pieza importante de evidencia que apunta al estilo de vida como un posible factor causal en el ensamblaje del microbioma infantil. Los descubrimientos específicos de Hadza reportados en este trabajo ejemplifican la importancia de estudiar a las personas fuera de los países industrializados y destaca la necesidad de estudios adicionales para proporcionar equidad en la comprensión de los microbiomas en las sociedades globales. Estos resultados también resaltan la cuestión de si las diferencias específicas del estilo de vida en la trayectoria de desarrollo del microbioma intestinal predisponen a las poblaciones a enfermedades comunes en el mundo industrializado, como las impulsadas por la inflamación crónica.



La edad y el estilo de vida están asociados con la composición del microbioma infantil.

Olm MR et al. Robust variation in infant gut microbiome assembly across a spectrum of lifestyles. SCIENCE, 9 Jun 2022, Vol 376, Issue 6598, pp. 1220-1223. DOI: 10.1126/science.abj2972.



MAPA DEL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE HUMANO

Aunque los estudios recientes de genómica de una sola célula han ofrecido una visión profunda del sistema inmunológico humano en desarrollo, no han conceptualizado el sistema inmunológico como una red distribuida en muchos tejidos. **Chenqu Suo** y colegas del *Wellcome Sanger Institute* de Hinxton, en Cambridge, Reino Unido, integraron la secuenciación de ARN unicelular, la secuenciación del receptor de antígenos y la transcriptómica espacial de nueve tejidos prenatales para reconstruir el desarrollo del sistema inmunitario a través del tiempo y el espacio. Describen la adquisición tardía de funciones efectoras inmunes por macrófagos y células asesinas naturales y la maduración de monocitos y células T antes de la siembra de tejido periférico. Además, describen cómo se produce el desarrollo de la sangre y las células inmunes, no solo en los órganos hematopoyéticos primarios, sino en los tejidos periféricos. Finalmente, los autores caracterizan el desarrollo de varias poblaciones prenatales de células B y T innatas, incluidas las células B1.

El sistema inmunológico humano se desarrolla a través de varios sitios anatómicos a lo largo de la gestación. Las células inmunes se diferencian inicialmente de los progenitores de sacos vitelinos extraembrionarios y posteriormente de las células madre hematopoyéticas derivadas de aorto-gónadas-mesonefros antes de que el hígado y la médula ósea tomen el control como los sitios primarios de la hematopoyesis. Las células inmunes de estos sitios hematopoyéticos primarios luego siembran órganos linfoides y órganos periféricos no linfoides. Los avances recientes en las tecnologías de genómica unicelular han facilitado los estudios sobre el sistema

inmune en desarrollo a una escala y resolución sin precedentes. Sin embargo, estos estudios se han centrado en uno o unos pocos órganos en lugar de reconstruir todo el sistema inmunológico como una red distribuida a través de los tejidos.

Para proporcionar una caracterización detallada del sistema inmunitario en desarrollo a través de múltiples órganos, se realizó la secuenciación de ARN de una sola célula (scRNA-seq) utilizando células disociadas del saco vitelino, el bazo prenatal y la piel, e se integraron atlas celulares disponibles públicamente de seis órganos adicionales, que abarcan las semanas 4 a 17 después de la concepción. Para caracterizar aún más las células B y T del desarrollo y explorar su repertorio de receptores de antígenos, también se generaron datos de secuenciación pareados de receptores de células T $\gamma\delta$ ($\gamma\delta$ TCR), receptores de células T $\alpha\beta$ ($\alpha\beta$ TCR) y receptores de células B (BCR). Finalmente, para estudiar las localizaciones espaciales de las poblaciones celulares en el tejido hematopoyético temprano y los órganos linfoides críticos para el desarrollo de las células B y T, se hizo transcriptómica espacial en el bazo prenatal, el hígado y el timo y se utilizaron los datos de scRNA-seq como referencia para mapear las células *in situ*.

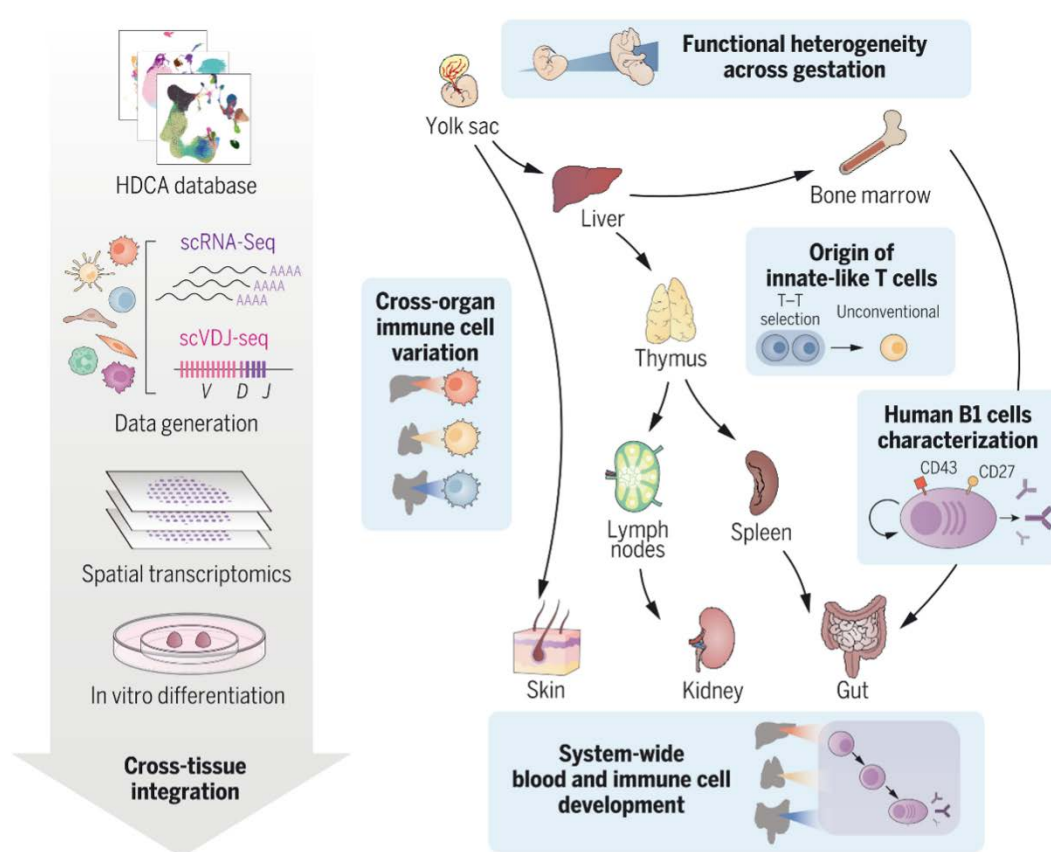
Este estudio dio como resultado un atlas unicelular de tejido cruzado de células inmunes humanas en desarrollo en órganos periféricos prenatales hematopoyéticos, linfoides y no linfoides. Esto incluye más de 900 000 células a partir de las cuales se identificaron más de 100 estados celulares.

La adquisición de funciones inmunoeficientes

de los tipos de células mieloides y linfoides ocurre a partir del segundo trimestre, y sus firmas transcriptómicas tempranas sugirieron un papel en la morfogénesis tisular. A través del análisis entre órganos, se identificaron procesos conservados de proliferación y maduración para monocitos y células T antes de su migración desde la médula ósea y el timo, respectivamente, hacia los tejidos periféricos. Se descubrió el desarrollo de células sanguíneas e inmunes en todo el sistema, en particular la linfopoyesis B, en todos los órganos periféricos muestreados. Esto amplía la comprensión previa de los órganos hematopoyéticos convencionales (saco vitelino, hígado y médula ósea) como los únicos sitios para el desarrollo de células inmunes. Se validó la presencia y ubicación de progenitores comprometidos espacialmente por linaje utilizando *10X Genomics Visium Spatial Gene Expression* y la hibridación *in situ* de fluorescencia de molécula única. Finalmente, se identificaron y validaron funcionalmente las propiedades de las células B y

T innatas prenatales humanas, proporcionando una caracterización extensa de las células B1 humanas con información transcriptómica y BCR de una sola célula, así como la validación funcional de la secreción espontánea de anticuerpos. Integrando los perfiles del transcriptoma de las células T no convencionales prenatales humanas, su uso de $\alpha\beta$ TCR V(D)J y los datos de un modelo de cultivo de organoides tímicos *in vitro*, se obtuvo evidencia adicional para la selección de timocitos-timocitos durante el desarrollo de células T no convencionales.

Este atlas integral unicelular y espacial del sistema inmune humano en desarrollo proporciona valiosos recursos y conocimientos biológicos para facilitar la ingeniería celular *in vitro* y la medicina regenerativa y para mejorar nuestra comprensión de los trastornos congénitos que afectan al sistema inmunológico.



Mapeo de tejidos cruzados del sistema inmune humano en desarrollo.

Suo C et al. Mapping the developing human immune system across organs. *SCIENCE*, 12 May 2022, Vol 376, Issue 6597. DOI: 10.1126/science.abo0510.

02

ARTÍCULOS DIVULGATIVOS



BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

OLAIA MARTÍNEZ IGLESIAS

Departamento de Epigenética Médica
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
15165 Bergondo, A Coruña

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de demencia, afectando a 40-50 millones de personas en el mundo. Se prevé que la incidencia de los distintos tipos de demencia alcance los 113 millones de personas afectadas en el año 2050. La investigación de los distintos tipos de demencias, la búsqueda de nuevos biomarcadores para un diagnóstico certero y precoz y el desarrollo de nuevos tratamientos para estas patologías es por lo tanto una prioridad sanitaria en los países desarrollados y en vías de desarrollo.

La Enfermedad de Alzheimer es un desorden progresivo que provoca la pérdida irreversible de la memoria y el deterioro de las funciones cognitivas. Este déficit cognitivo es consecuencia de la muerte prematura de neuronas y es un fenómeno asociado a factores genéticos, epigenéticos, cerebrovasculares y ambientales.

EPIGENÉTICA

La epigenética es la ciencia que se dedica al estudio de los cambios heredables que ocurren en la expresión génica pero que no afectan a la secuencia del ADN. De este modo la epigenética relaciona el genoma con el entorno que rodea al individuo. La acumulación de distintas alteraciones epigenéticas a lo largo de la vida del individuo puede contribuir al desarrollo de enfermedades complejas y multifactoriales, entre las que se encuentra la AD. El mejor ejemplo de lo que representa la epigenética son los gemelos homocigotos, que si bien comparten los mismos genes (la misma genética), la exposición a distintos factores ambientales o la adquisición de distintos hábitos de vida puede provocar que tan sólo uno de ellos desarrolle una determinada enfermedad.

Los mecanismos epigenéticos clásicos incluyen la metilación del ADN, modificaciones de histonas y la regulación de microARNs (miARNs). Estos mecanismos epigenéticos han sido previamente descritos en el artículo *Biomarcadores Epigenéticos en la Enfermedad de Parkinson* publicado en el Boletín nº 24.

BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La búsqueda de biomarcadores fiables para el diagnóstico de AD podría ayudar en el diagnóstico precoz y en la implementación de un programa de medicina personalizada. Habitualmente se diagnostica esta enfermedad cuando comienzan los primeros síntomas, pero en ese momento ya se ha producido la muerte prematura de un gran número de neuronas. Un diagnóstico precoz, antes incluso de los primeros síntomas, podría ayudar a un mejor tratamiento de estos pacientes.

La mayoría de los biomarcadores que existen en la actualidad se basan en técnicas invasivas y/o caras, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica. En los últimos años se está desarrollando la biopsia líquida, cuyo objetivo es buscar nuevos biomarcadores para el diagnóstico en fluidos de fácil acceso tales como la sangre, saliva u orina. De este modo, la biopsia líquida supondría una técnica más económica y confortable.

La metilación global del ADN se encuentra reducida en pacientes con AD

Recientemente se ha demostrado que los niveles de metilación global del ADN (5 mC) están significativamente disminuidos en la sangre de pacientes con AD (Fig. 1a) (1,2). La hidroximetilación

del ADN (5mC) es una marca epigenética menos estudiada pero que se ha visto que también desempeña un papel fundamental en la regulación de la expresión génica. Además, 5hmC está implicada en el desarrollo del sistema nervioso y en enfermedades neurodegenerativas. Un estudio sobre los niveles de 5hmC mostró una clara disminución en los niveles de 5hmC en los pacientes con AD respecto a los valores obtenidos en individuos sanos (Fig. 1b) (1).

Dado que tanto los niveles de 5mC como los de 5hmC se encuentran disminuidos en pacientes con AD, se analizó si existía una correlación entre los valores de 5mC y 5hmC en los distintos pacientes con AD, observándose una correlación estadísticamente significativa entre ambos valores, con un p valor de 0.04 (Fig. 1c) (1).

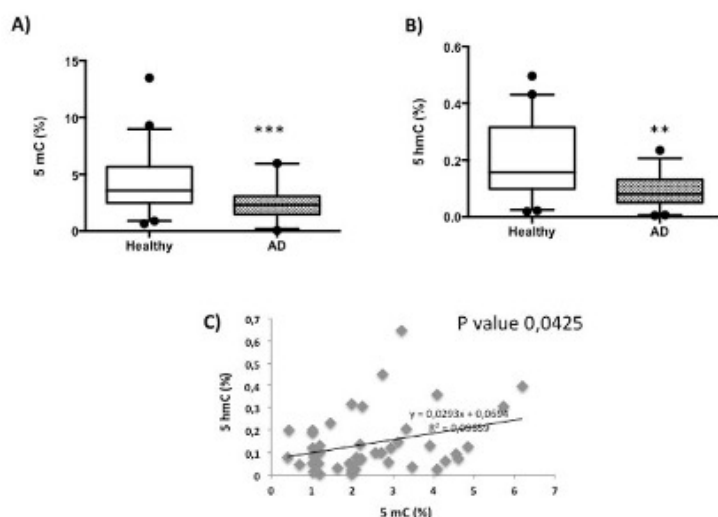


Fig. 1. Los niveles de 5mC y 5hmC están disminuidos en pacientes con AD. A) Cuantificación de 5mC. B) cuantificación de 5hmC. C) Correlación entre los niveles de 5mC y 5hmC.

Estos resultados sugieren que la cuantificación de los niveles de 5mC y/o 5hmC en la sangre de los pacientes (biopsia líquida) sería un biomarcador útil para el diagnóstico de pacientes con AD.

La expresión y actividad de Sirtuina se encuentra disminuida en pacientes con demencia.

Las Sirtuinas son deacetilasas de histonas NAD-dependientes y están implicadas en distintos procesos biológicos relacionados con la AD, como el funcionamiento de las mitocondrias, procesos inflamatorios, la agregación de proteínas o el estrés oxidativo, entre otros. Se ha observado que la expresión de SIRT1 en la sangre de pacientes con demencia disminuye en un 75% respecto a los valores observados en individuos sanos, mientras que la expresión de SIRT2 no se modifica significativamente

(Fig. 2a). La actividad de las enzimas Sirtuinas también se encuentra fuertemente inhibida en la sangre de pacientes con AD, siendo sus niveles prácticamente indetectables (Fig. 2b). El análisis de la curva ROC muestra una especificidad y una sensibilidad del 100% para este biomarcador (Fig. 2c), unos valores que sugieren la idoneidad del uso de Sirtuina como un biomarcador diagnóstico de Demencias. En el grupo de pacientes con Demencia analizados se han incluido pacientes con AD, demencia vascular o mixta, Huntington y esclerosis múltiple y no se han observado diferencias significativas entre los distintos grupos.

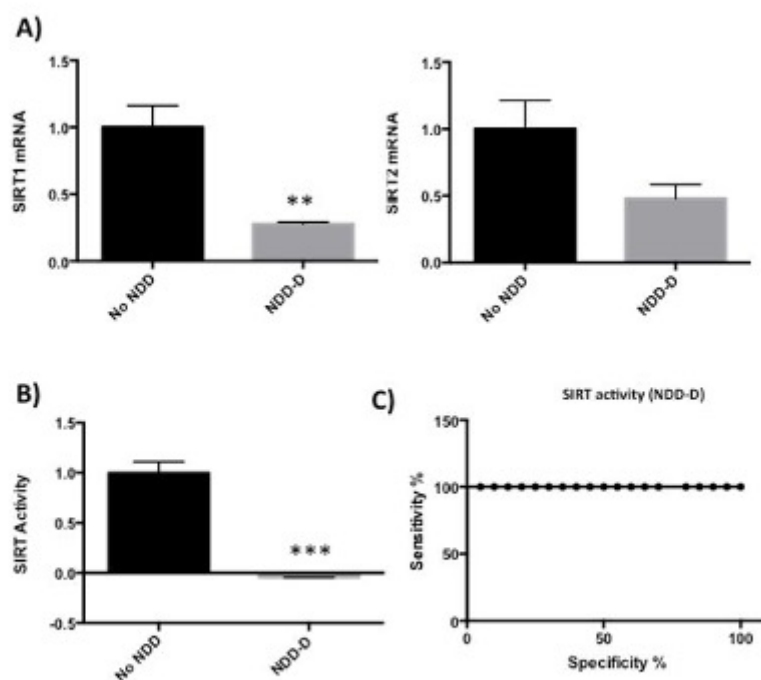


Fig. 2. Los niveles de expresión y actividad Sirtuina están disminuidos en pacientes con Demencia. A) Expresión de SIRT1 y SIRT2; B) Actividad SIRT; C) Curva ROC de especificidad y sensibilidad para el biomarcador actividad SIRT.

La expresión de genes relacionados con procesos neurodegenerativos se encuentra alterada en pacientes con demencia.

Se ha observado que la expresión de distintos genes relacionados con procesos neurodegenerativos se encuentra alterada en la sangre de pacientes con demencia. De este modo, en pacientes con demencia la expresión del factor de crecimiento pleiotrófico neuregulina 1 (NRG1) disminuye un 50% en pacientes con demencia (Fig. 3a), la expresión de la proteína asociada a microtúbulos tau (MAPT) disminuye un 65% (Fig. 3b) y la expresión de factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) desaparece completamente en muestras de sangre obtenidas de pacientes con demencia (Fig. 3c). El estudio de la curva ROC muestra que el uso de la expresión de BDNF como biomarcador de Demencia muestra un 100% de especificidad sensibilidad (Fig. 3d), unos

valores que sugieren la idoneidad del uso de BDNF como un biomarcador diagnóstico de demencias. En el grupo de pacientes con demencia analizados se han incluido pacientes con AD, demencia vascular o mixta, Huntington y esclerosis múltiple y no se han observado diferencias significativas entre los distintos grupos.

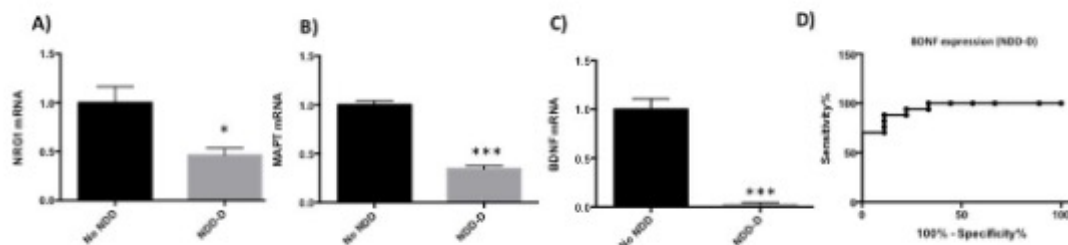


Fig. 3. La expresión de genes relacionados con procesos neurodegenerativos están regulados en la sangre de pacientes con demencia. A) Análisis de los niveles de expresión de NRG1. B) Análisis de los niveles de expresión de MAPT. C) Análisis de los niveles de actividad BDNF. D) Curva ROC de especificidad y sensibilidad para el biomarcador de expresión de BDNF.

CONCLUSIONES

Los resultados presentados en este artículo muestran como los niveles de metilación global del ADN y la expresión/actividad de la deacetilasa de histonas Sirtuina se encuentran disminuidas en la sangre de pacientes con demencias, entre las que destaca la enfermedad de Alzheimer. Además, se ha encontrado alterada la expresión de distintos genes implicados en procesos neurodegenerativos, entre los que destaca BDNF, cuya expresión desaparece por completo, resultando indetectable en la sangre de pacientes con demencia. Todos ellos podrían ser nuevos biomarcadores epigenéticos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Estos biomarcadores se emplearían mediante un simple análisis de sangre (biopsia líquida) y ayudarían en la implementación de un mejor protocolo diagnóstico personalizado de esta patología. Por tanto, estos biomarcadores epigenéticos suponen un salto cuantitativo en el diagnóstico de estas patologías, pues suponen una técnica asumible económicamente, cómoda para el paciente (un sencillo análisis de sangre), rápida y fiable.

Dado el carácter reversible de las modificaciones epigenéticas, estos biomarcadores no sólo son útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer sino que podrían ayudar al especialista a analizar la evolución del paciente y monitorizar la respuesta a los distintos tratamientos pautados. Estos biomarcadores permitirían analizar si un determinado tratamiento está mejorando la clínica del paciente y por tanto provocar una mejoría en los niveles de dicho biomarcador. De este modo, la existencia de biomarcadores epigenéticos ayudaría tanto en el diagnóstico de AD como en el estudio y análisis de la respuesta a los tratamientos, permitiendo un mejor seguimiento del paciente y una mejor elección del tratamiento más efectivo para cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Martínez-Iglesias O.; Carrera i.; Carril J.C.; Fernández-Novoa L.; Cacabelos N.; Cacabelos R. DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21.
2. Martínez-Iglesias O.; Naidoo V.; Cacabelos N.; Cacabelos R. Epigenetic Biomarkers as diagnostic tools for Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci* 2022; 23,13.

LA EPIGENÉTICA COMO BIOMARCADOR Y TARGET TERAPÉUTICO DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (TEPT)

VINOGRAN NAIDOO

Departamento de Neurociencias

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes

15165 Bergondo, A Coruña

INTRODUCCIÓN

El TEPT es un problema de salud psiquiátrica con una tasa de prevalencia global del 4%-8%. El TEPT se desencadena por un suceso traumático potencialmente mortal capaz de producir intensos sentimientos de miedo, impotencia y horror. Los síntomas característicos incluyen: (i) experimentación del evento traumático a través de imágenes intrusivas o pesadillas recurrentes; (ii) evasión de recuerdos del evento; (iii) manifestación de un estado de ánimo negativo e; (iv) hiperexcitación, reflejada por el insomnio y/o la hipervigilancia. Aunque estos síntomas a menudo son de intensidad y duración limitadas, en una pequeña parte de la población persisten por más de un mes después de la exposición al trauma y crean una angustia significativa en el que lo padece. La persistencia a largo plazo de los síntomas es característica del TEPT, mientras que la capacidad de soportar el trauma y recuperarse rápidamente de una reacción de estrés agudo sin progresión al TEPT se conoce como resiliencia. Es crucial identificar los factores de riesgo y protección del TEPT y comprender mejor los procesos biológicos subyacentes.

El riesgo de desarrollar TEPT es hereditario. Estudios gemelares, utilizados para diferenciar las contribuciones de los factores genéticos de los ambientales, revelaron que la heredabilidad del TEPT representa 46%-71% de la varianza. En términos de circuitos cerebrales, el TEPT se ha asociado repetidamente con varias alteraciones neurobiológicas que incluyen: (i) disminución del volumen del hipocampo; (ii) hiperactividad de la amígdala e; (iii) hipoactividad de la corteza cingulada anterior dorsal y rostral y la corteza prefrontal ventromedial. Se cree que el deterioro de

la memoria de extinción del miedo, una disminución en las respuestas condicionadas al miedo, es un rasgo fundamental en el TEPT. Además, las personas que sufren de TEPT a una edad temprana tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, las mujeres se ven afectadas desproporcionadamente por el TEPT en comparación con los hombres: tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar TEPT y son más susceptibles a desarrollar nuevos recuerdos de miedo.

EPIGENÉTICA DEL TEPT

La epigenética estudia las modificaciones del ADN que no alteran la secuencia de ADN o el código genético pero que influyen en los procesos reguladores y, en consecuencia, en la expresión génica. Algunos de estos cambios epigenéticos se originan en la infancia y continúan en la edad adulta. Estas modificaciones incluyen translocaciones de genes, modificaciones de histonas, metilación del ADN, reparación del ADN, transcripción, estabilidad del ARN, empalme de ARN alternativo, degradación de proteínas y alteraciones no codificantes mediadas por ARN tales como microARN (miARN) y regulación de ARN interferente pequeño (siARN). Estos cambios epigenéticos pueden estar involucrados en los efectos duraderos del estrés traumático. Debido a la naturaleza dinámica y dependiente del contexto de las alteraciones epigenéticas, estas ofrecen una gran promesa como biomarcadores para fines de prevención y pronóstico o para predecir los resultados del tratamiento. Por lo tanto, el uso de biomarcadores epigenéticos de TEPT en la clínica puede ayudar a informar la evaluación de riesgos (biomarcadores predictivos), el diagnóstico (biomarcadores de diagnóstico) y la selección del

tratamiento más adecuado. Los estudios dirigidos a identificar los biomarcadores epigenéticos del TEPT se han centrado en los biomarcadores predictivos y diagnósticos, principalmente evaluando la metilación del ADN, uno de los mecanismos epigenéticos más estudiados (Figura 1).

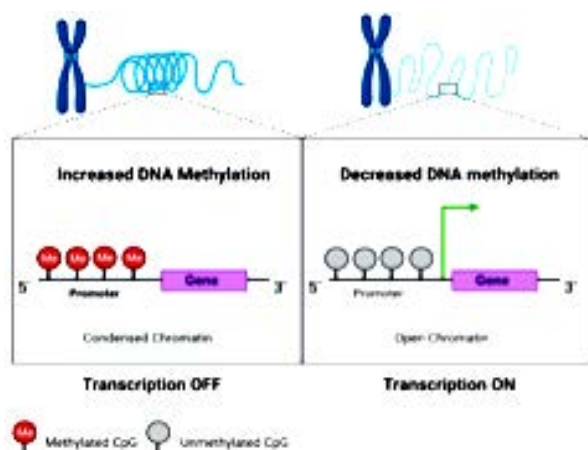


Fig. 1. Metilación del ADN. La metilación del ADN puede influir en la regulación génica. En la región promotora génica, el aumento de la metilación del ADN puede bloquear los factores de transcripción y reprimir la transcripción génica (es decir, la transcripción desactivada [OFF]). Por el contrario, la ausencia o disminución de la metilación del ADN en el promotor puede facilitar la activación génica (es decir, transcripción activada [ON]).

METILACIÓN DEL ADN NEURONAL EN ESTUDIOS CLÍNICOS DE TEPT

La metilación del ADN, un proceso caracterizado por la presencia de la marca epigenética de 5-metilcitosina (5mC) que reprime la transcripción, puede ser importante para la fisiopatología subyacente al TEPT. Un aumento en los niveles de metilación de citosina en ciertas regiones promotoras conduce al silenciamiento génico. Existe un fuerte vínculo entre el trauma infantil, como el abuso, y el desarrollo del TEPT más adelante en la vida de las personas afectadas. El efecto de la exposición al trauma puede transmitirse transgeneracionalmente a la descendencia a través de cambios en la metilación del ADN que alteran la expresión génica. Por ejemplo, los niños de madres expuestas a estrés durante la guerra en el Congo han alterado la metilación del ADN en varios genes,

pero particularmente en aquellos genes (por ejemplo, *NR3C1* y *FKBP5*) que regulan una compleja red de hormonas conocida como eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), un eje HPA desregulado que impacta negativamente en el miedo a la extinción en el TEPT. La respuesta fisiológica en el TEPT es la secreción continuada del neuropéptido factor liberador de corticotropina (CRF), sometiendo el cerebro y otros sistemas de órganos a una exposición deletérea, prolongada, a las hormonas esteroides (glucocorticoides).

Los investigadores también estudiaron la relación entre un factor de estrés ambiental (abuso infantil) y la metilación de residuos de CpG en la región promotora de la familia de portadores de soluto génico transportador de serotonina 6, miembro 4 (*SLC6A4*) en 96 sujetos masculinos y 96 femeninos seleccionados al azar del programa de Estudio de Adopción de Iowa en los EE. UU. Los altos niveles de metilación del ADN en el gen de *SLC6A4* se asociaron con el abuso infantil en ambos sexos: los niveles de metilación en machos con abuso se elevaron en toda la región promotora, mientras que dos *loci* (CpG1 y CpG3) se hipermetilaron significativamente en mujeres que habían experimentado abuso. Estos datos destacan la importancia del metiloma en las interacciones genético-ambientales en la modulación del riesgo de trastornos psiquiátricos como el TEPT.

Además, los datos de la investigación han respaldado los vínculos entre la metilación del ADN de los genes relacionados con el sistema inmunitario y el TEPT. Para determinar si las etiquetas epigenéticas, en respuesta al estrés crónico, están implicadas en las respuestas del sistema inmunitario, el análisis de micromatrices de ADN realizado con muestras derivadas de sangre completa mostró niveles más bajos de metilación y una mayor expresión de genes relevantes para el sistema inmunitario como *IL-8* en pacientes con TEPT en comparación con los sujetos de control. Se obtuvo información adicional de veteranos de combate militares estadounidenses diagnosticados con TEPT y que recibían psicoterapia de exposición prolongada. La metilación del promotor del exón 1F del receptor glucocorticoide se asoció con el pronóstico de TEPT, mientras que la metilación de *FKBP5* se correlacionó con la gravedad de los síntomas; esto respalda la metilación de *NR3C1* como biomarcador para el TEPT. Los veteranos de combate con TEPT tenían niveles de metilación de sangre periférica más bajos en comparación con los veteranos sin TEPT. Esto indica que los cambios en la metilación del ADN están asociados con alteraciones reguladas por el entorno en los síntomas del TEPT y con diferentes medidas

biológicas, como los niveles de cortisol en los respondedores y los no respondedores al tratamiento con psicoterapia.

Un análisis reciente de los patrones de metilación del ADN, conocido como "edad del ADN", sugiere que el TEPT se asocia con el envejecimiento biológico acelerado y puede ser un indicador de deterioro cognitivo relacionado con la edad. Esto se desarrolló adicionalmente para incorporar un nuevo reloj epigenético utilizado para predecir el tiempo hasta la muerte o "DNAm GrimAge". Los patrones de metilación del ADN en muestras de sangre total de veteranos varones expuestos a traumatismos de combate de edad cronológica similar con y sin TEPT, revelaron una GrimAge acelerada en el grupo de TEPT: la gravedad de los síntomas del TEPT se correlacionó positivamente con el tiempo con la GrimAge acelerada. En comparación con los individuos de control, los pacientes con TEPT tenían niveles más altos de proteínas plasmáticas de los biomarcadores sustitutos de metilación del ADN cistatina C, inhibidor del activador del plasminógeno 1 y metaloproteinas 1 de la matriz del inhibidor tisular.

ACTUALES TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL TEPT

El tratamiento eficaz para el TEPT puede ser difícil debido a enfermedades concomitantes como la depresión, la ansiedad, el alcoholismo y el abuso de drogas. Más del 80% de los pacientes con TEPT cumplen con los criterios para trastornos psiquiátricos adicionales. Entre estos trastornos, el trastorno depresivo mayor es altamente concomitante (52%) con TEPT. Los tratamientos dirigidos farmacológicamente para el TEPT son principalmente antidepresivos (Figura 2). En general, los antidepresivos mejoran la transmisión noradrenérgica o serotoninérgica. El Departamento de Veteranos de Estados Unidos recomienda los siguientes cuatro medicamentos antidepresivos para el TEPT: sertralina, paroxetina, fluoxetina y venlafaxina. De estos, la sertralina y la paroxetina han sido aprobadas por la FDA para tratar el TEPT crónico. Los medicamentos no aprobados por la FDA para el TEPT incluyen el antagonista del receptor α 2-adrenérgico mirtazapina, el antidepresivo tricíclico amitriptilina y el inhibidor de la monoaminoxidasa fenelzina.

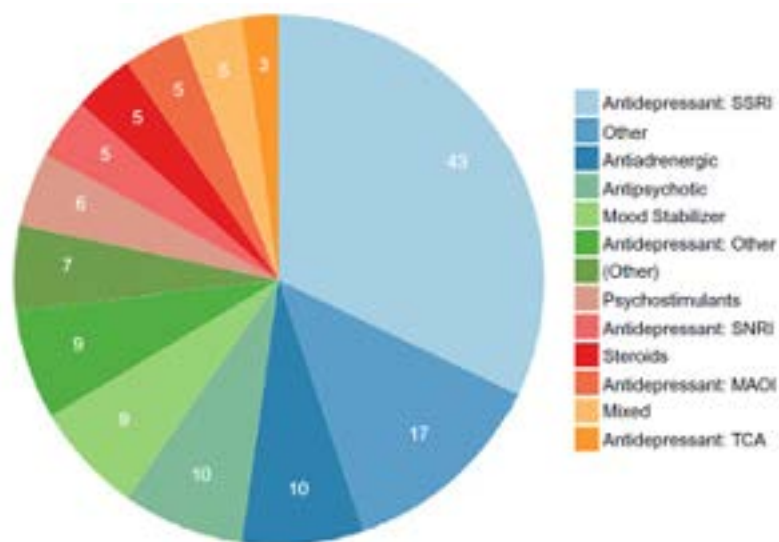


Fig. 2. Intervenciones de farmacoterapia para el TEPT. Ensayos clínicos controlados aleatorizados de 134 intervenciones farmacológicas de TEPT que muestran el número de estudios por clase de tratamiento. La mayoría de los medicamentos recetados para el TEPT derivan de la clase de antidepresivos SSRI. *MAOI*, inhibidores de la monoaminoxidasa; *SNRI*, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina; *SSRI*, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; *TCA*, antidepresivos tricíclicos.

MEDICAMENTOS EPIGENÉTICOS (EPIFÁRMACOS) PARA EL TEPT

Los compuestos que se dirigen a los componentes de la maquinaria epigenética (epifármacos) disponen de un enorme potencial para el tratamiento del TEPT. Por ejemplo, la clase de inhibidores de hidroxamato pan-HDAC ácido hidroxámico de suberoilánilida, butirato de sodio; la tricostatina A potencia la memoria a largo plazo y mejora la memoria de miedo a largo plazo en modelos animales de TEPT. La infusión de ácido valproico, un inhibidor de HDAC de clase I, IIa y IIb, en el hipocampo y la corteza prefrontal, o butirato de sodio administrado sistémicamente, mejora el aprendizaje del miedo a la extinción. La identificación de inhibidores específicos de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) como zebularina, 5-azacitidina, RG-108 y procainamida es prometedora en términos de medicina de precisión para mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con TEPT.

EPINUTRACÉUTICOS CON POTENCIAL TERAPÉUTICO PARA PTSD

Encontrar soluciones efectivas a problemas de salud mental como el TEPT sigue siendo un desafío que afecta a la comunidad mundial. Dados los grandes problemas con los precios de los medicamentos y la propensión al uso indebido de los mismos, los productos naturales de base biológica se están convirtiendo en opciones terapéuticas cada vez más atractivas. Los nutracéuticos son productos dietéticos biológicos extraídos de fuentes de alimentos orgánicos mediante procesos biotecnológicos no desnaturalizados, e idealmente sin manipulaciones químicas con el fin de preservar sus propiedades naturales. El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), por ejemplo, son ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) omega-3- (n-3) que se encuentran principalmente en los pescados grasos (como las sardinas, la caballa, el arenque, el atún, el salmón y la trucha) y los aceites de pescado. Los

niveles de EPA y DHA se reducen en el plasma de los sujetos con TEPT, atribuidos a la inducción del estrés oxidativo por niveles elevados de cortisol. Dado que los PUFA n-3 promueven el aprendizaje y la memoria, mejoran la función cognitiva y median las respuestas antiinflamatorias y antioxidantes, es posible que las dietas suplementadas con estos ácidos grasos puedan ser beneficiosas para los pacientes con TEPT.

La visión emergente con respecto al TEPT apunta a la participación de mecanismos epigenéticos desregulados, sugiriendo que la manipulación farmacoepigénica puede ser una vía terapéutica potencial. De hecho, la farmacoepigénica puede desempeñar un papel fundamental para abordar la variabilidad interindividual observada en pacientes tratados con medicamentos actuales (pero imperfectos) para el TEPT. Está claro que las intervenciones basadas en la epigenética pueden ser beneficiosas para mejorar la patogénesis del TEPT, ya que el epigenoma puede modular la respuesta a un fármaco o puede estar regulado farmacológicamente. El direccionamiento selectivo de la maquinaria epigenética con epifármacos y/o epinutraceuticos puede ser una estrategia viable para el TEPT y podría reorientar la medicina de precisión para los trastornos afectivos. Varias farmacoterapias, incluidas la sertralina y la paroxetina, alteran indirectamente el epigenoma al disminuir la actividad de la DNMT y reducir la expresión de histona deacetilasa. El tratamiento del TEPT, sin embargo, se complica por la sintomatología concomitante, y los intentos de suprimir los recuerdos traumáticos, por ejemplo, siguen siendo un desafío. El advenimiento de la tecnología para evaluar modificaciones epigenéticas novedosas y evaluarlas de manera específica a nivel celular (es decir, enfoques de célula única) junto con la expansión de cohortes en términos de tamaño, sexo, raza y tipo de trauma, con datos de alto rendimiento en múltiples dominios permitirá estudios más robustos e integrales para ayudar el diseño de biomarcadores de TEPT más efectivos.

Referencias

Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. (2022). Targeting epigenetics as future treatments of trauma and stress-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. En: Epigenetics of Stress and Stress Disorders. Youssef NA (Ed). Chapter 20. Academic Press/Elsevier.

ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS EN LAS DEMENCIAS (II)

ROCÍO PEGO FOLGAR

Departamento de Neuropsicología

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes

15165 Bergondo, A Coruña

ALTERACIÓN DE LA PERSONALIDAD

Los cambios en la personalidad son uno de los primeros síntomas evidentes de demencia y se hacen más graves a medida que avanza la enfermedad. El paciente puede volverse:

- Lábil, inestable, irritable, ansioso.
- Desinhibido, con conducta social inadecuada o actos sexuales inapropiados.
- Agresivo.
- Apático, indiferente, distante.
- Suspica, con presencia de delirios.

La intervención dependerá del tipo específico de conducta, siguiendo los apartados de esta guía. Pero lo más importante es aceptar que los cambios son el resultado de la enfermedad y no exigir que actúe como antes ni reprochar el cambio.

DELIRIOS

Los delirios son ideas falsas que la persona mantiene con absoluta convicción, no basadas en la evidencia, siendo imposible convencerla de lo contrario. Pueden tomar diversas formas: sensaciones de perjuicio personal, de que las personas que viven en casa son extraños, de que las personas que salen en la televisión entran en su casa, de robo, de infidelidad, etc.

RECOMENDACIONES

EVITAR DESENCADENANTES:

Deshacerse de objetos y organizar el entorno de manera que no origine confusión. P. ej., el enfermo

puede alterarse al verse en el espejo, porque no se reconoce y puede pensar que ha entrado un extraño en casa, o al no encontrar un objeto, porque cree que se lo han robado.

Apagar la televisión cuando estén retransmitiendo programas violentos o perturbadores, ya que pueden hacerle creer que esos eventos están pasando realmente en su casa.

Evitar cuchichear en su presencia.

RESPECTO A LAS CONSECUENCIAS:

No contradecir pero tampoco seguirle la corriente, dar respuestas neutras. Desviar su atención hacia temas reales y de su agrado, o hacia una actividad satisfactoria (p. ej., llevarlo a otro cuarto o salir a caminar). Cuando consiga centrar su atención en otra cosa, permanecer un tiempo a su lado realizando la tarea que ha conseguido orientarle.

Si el paciente está asustado o nervioso por el delirio, no se debe dejar solo, hay que tratar de **darle tranquilidad**. Unas palabras sosegadas y una caricia en la mano pueden aportar bienestar.

ALUCINACIONES

Las personas con alucinaciones pueden ver, oír, oler o tener sensaciones táctiles de cosas que no existen en el mundo real.

RECOMENDACIONES

Buscar desencadenantes y tratar de eliminarlos: un ruido, luces que puedan ocasionar sombras, distorsiones de las superficies de los muebles, espejos... pueden ser mal interpretados.

No alarmarse ante las alucinaciones. Reaccionar con calma y no poner nervioso al enfermo.

Asegurarse del efecto que tienen sobre la persona. Si ella está tranquila, solo **observar su evolución**.

Evitar decirles "tranquilo, que no pasa nada", para estos enfermos sí que está pasando, por lo que es normal que se muestren inquietos o ansiosos.

No rebatir la alucinación ni convertirla en tema de discusión. Evitar convencer al enfermo de que no percibe hechos reales. Para él su percepción es totalmente real.

Escucharles, sin decir que se está de acuerdo o no con la falsa percepción del paciente. Es mejor no contestar o dar respuestas neutras, sin comprometerse. P. ej., **"Yo sé que has visto algo, pero yo no lo he visto"**, de esta manera, usted no está negando lo que su familiar ve pero tampoco se involucra en la discusión.

Evitar fomentar delirios o alucinaciones metiéndonos dentro de ellas, aunque sean de temática positiva, es decir, que por mucho que una persona esté muy feliz porque está teniendo una alucinación (p. ej., ver a sus hijos de pequeños), nunca lo fomentaremos haciendo comentarios del tipo **"qué niños más bonitos"**, o haciendo creer a la persona que uno también los ve.

Si está asustada, intentar **calmarla y distraerla** con una actividad agradable. Se puede llevar a otra habitación con la excusa de hacer algo.

El **contacto físico**, a no ser que sea interpretado como un acto dominante, puede tener un papel tranquilizador. Acercarse despacio dentro de su campo visual, diciéndole en todo momento quiénes somos.

DEPRESIÓN

Las manifestaciones más frecuentes de la depresión son el llanto, los sentimientos de culpa, de inutilidad y de ser una carga para los demás. Puede ser el resultado de la consciencia de la pérdida de capacidades y de las lesiones cerebrales.

RECOMENDACIONES

Combinar el tratamiento farmacológico con **actividades** que resulten **agradables**.

Intentar que mantenga sus **aficiones** mientras sea posible.

Hacerla sentir útil permitiendo que colabore en algunas tareas.

Intentar evitar que fracase en las actividades en las que participe, simplificándolas u ofreciendo **tareas sencillas y familiares**.

No insistir constantemente en que se anime o se alegre, y evitar forzar actividades lúdicas incompatibles con su estado de ánimo. Esto puede hacer que además de sentirse triste se sienta incomprendida. Algunas frases que demuestran que se la entiende son: *"sé que estás triste y me gustaría ayudarte, si damos un paseo quizás te encuentres mejor"*.

APATÍA E INDIFERENCIA

La apatía se manifiesta con una pérdida total de interés e iniciativa para cualquier actividad, y nada de lo que ocurre a su alrededor llama su atención. La persona enferma puede permanecer sentada, sin comunicarse, en silencio y ausente. Puede ser una reacción ante las dificultades que experimenta o un efecto del daño cerebral.

RECOMENDACIONES

Evitar criticar su falta de actividad y su pérdida de interés e iniciativa.

Ayudar a iniciar alguna actividad que sea sencilla y de su agrado, y dejar que continúe.

Si empieza alguna tarea y no la termina, no recriminarla por eso. Es más adecuado **felicitarla por lo que ha hecho**, e incluso simplemente por intentarlo.

Pedir su colaboración en algunas tareas, pero sin llegar a ponerla nerviosa, el nivel de exigencia debe empezar siendo muy bajo e ir aumentando poco a poco.

LABILIDAD EMOCIONAL, REACCIONES CATASTRÓFICAS Y ENFADOS

La labilidad emocional consiste en cambios bruscos y frecuentes en los sentimientos y expresiones emocionales. Sus emociones pueden oscilar desde tristeza y desesperación, a sentimientos de ansiedad y estados de alegría o euforia, o a conductas de enfado y agresividad.

Las reacciones catastróficas son arranques de agitación y angustia desproporcionadas, ante hechos que aparentemente carecen de la importancia que el enfermo les atribuye. Los pacientes gritan, dan golpes, arrojan objetos, tiran la comida, no se dejan ayudar, insultan, acusan a los familiares, lloran. Las reacciones catastróficas pueden deberse a síntomas cognitivos y no cognitivos, como trastornos perceptivos, alucinaciones y delirios. Muchas veces el enfado es causado por la dificultad que tiene en comprender lo que está sucediendo.

RECOMENDACIONES EVITAR DESENCADENANTES:

Intentar descubrir los **desencadenantes** para intentar evitarlos. P. ej., el caso de una paciente que se enfadaba con una de sus hijas a la hora de la cena y tiraba la comida. Se comprobó que la causa del enfado era la actitud maternal y rígida de ésta, que insistentemente obligaba a su madre a comérselo todo. Al cambiar de actitud y relajar la situación, los enfados desaparecieron.

No solicitar al enfermo tareas que estén fuera del alcance de sus capacidades mentales.

Simplificar el entorno para evitar el exceso de estímulos y establecer rutinas, dándole tiempo para que realice sus actividades.

RESPECTO A LAS CONSECUENCIAS:

Reaccionar con calma, sin alterarse, para evitar discusiones inútiles. No regañar ni intentar razonar. Es importante tener en cuenta que es la enfermedad y el deterioro cognitivo lo que causa los problemas de conducta, NO EXISTE INTENCIONALIDAD.

Apartar al paciente de lo que le haya provocado la reacción anómala. Distraerle y sugerirle cosas que

sean agradables.

PROBLEMAS DERIVADOS DE LA PÉRDIDA DE MEMORIA

Los olvidos son uno de los síntomas fundamentales de las demencias. Es frecuente que el enfermo deje las cosas en cualquier lugar y que después sea incapaz de recordar dónde las ha dejado. Si se considera que muchas personas con demencia son, además, suspicaces, y pueden tener poca o nula conciencia de la enfermedad, se dan los ingredientes necesarios para que surjan problemas en el seno familiar. Según el paciente, los objetos no aparecen porque alguien se los ha robado.

RECOMENDACIONES

Las llamadas "**ayudas de memoria**" pueden mejorar significativamente las fases iniciales y moderadas. P. ej., poner letreros y dibujos en las puertas, poner fotos de familiares con sus nombres, etc.

Cuando un objeto no aparece, es necesario tratar el tema con el paciente de una forma cuidadosa, ya que en caso contrario éste puede presentar una reacción de ansiedad. Es mejor **responder tiernamente** que a la defensiva.

Las personas con demencia necesitan tener **objetos propios** que les hagan sentirse seguros. Permita que tenga una cantidad adecuada y moderada de éstos.

Evitar quitarle los objetos que ellos guardan cautelosamente, suele ser mejor **intercambiar un objeto por otro**.

Disponer de un **lugar en el que dejar objetos** como llaves, gafas, monedero.

Mantener el orden, ya que así es más fácil situar las cosas.

Disponer de un solo sitio donde se guarden los objetos personales del paciente.

Hacer que resalten los objetos pequeños que se pueden perder fácilmente. P. ej., colocar llaveros grandes y vistosos.

Tener copias de las cosas importantes del hogar tales como llaves, documentos importantes, etc.

Identificar los lugares favoritos donde el familiar guarda o esconde objetos. Por lo general, guardan

cosas bajo cojines, colchones, en cajones, bolsillos y armarios.

Limitar el número de lugares donde pueda esconder objetos, impidiendo que tenga acceso a todas las habitaciones, armarios, etc.

Evitar que tenga fácil acceso a joyas, documentos u **objetos de valor**, a fin de que no los pierda, los esconda o incluso los rompa.

Es **mejor aceptar** que algo se ha perdido y buscarlo con el paciente **que entablar una discusión** o hacerle recordar.

No dejar **grandes cantidades de dinero** en casa.

Mirar el contenido de la **basura** antes de deshacerse de ésta.

Referencias

1. Carretero 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



EL IMPACTO DE LAS NUEVAS VARIANTES DE CORONAVIRUS

Apenas unas semanas después de que la variante BA.2 causara un aumento de casos a nivel mundial, dos spin-offs más de Ómicron están en aumento en todo el mundo. Detectados por primera vez por científicos en Sudáfrica en abril y vinculados a un aumento posterior de los casos allí, BA.4 y BA.5 son los miembros más nuevos de la creciente familia de subvariantes del coronavirus de Ómicron. Se han detectado en docenas de países en todo el mundo.

Las subvariantes BA.4 y BA.5 están aumentando a nivel mundial porque pueden propagarse más rápido que otras variantes circulantes, principalmente BA.2, lo que causó un aumento en los casos a principios de año. Pero hasta ahora, las últimas variantes de Ómicron parecen estar causando menos muertes y hospitalizaciones que sus primos mayores, una señal de que la creciente inmunidad de la población está moderando las consecuencias inmediatas de los aumentos de COVID-19.

Las dos variantes son más similares a BA.2 que a la cepa BA.1, que inició las olas Ómicron de la mayoría de los países a fines del año pasado. Pero BA.4 y BA.5 llevan sus propias mutaciones únicas, incluidos los cambios llamados L452R y F486V en la proteína de espiga viral que podrían modificar su capacidad para engancharse a las células huésped y eludir algunas respuestas inmunes.

BA.4 y BA.5 comparten un origen con cepas anteriores de Ómicron. Las variantes son probablemente ramificaciones de BA.2. Muchas secuencias del genoma que se clasifican como BA.2 en bases de datos públicas son en realidad BA.4 o BA.5. Como resultado, los investigadores podrían estar subestimando el aumento continuo de las variantes, así como la diversidad de mutaciones transmitidas por ellas.

Las ventajas de transmisión de las variantes pueden ser el resultado de cambios biológicos que aceleran la infección, por ejemplo, permitiendo que el virus infecte a más personas, más rápidamente; pero el aumento de BA.4 y BA.5 parece provenir, en cambio, de su capacidad para infectar a las personas que eran inmunes a formas anteriores de Ómicron y otras variantes. Con la mayor parte del mundo fuera de Asia haciendo poco para controlar el SARS-CoV-2, el aumento, y la inevitable caída, de BA.4 y BA.5 será impulsado casi en su totalidad por la inmunidad de

la población, con casos que aumentan cuando la protección se calma y disminuyen solo cuando se han infectado suficientes personas.

Sobre la base del aumento de BA.5 en Suiza, donde la prevalencia de BA.4 es baja, alrededor del 15% de las personas allí se infectarán. Pero ahora es probable que los países tengan perfiles inmunológicos distintos porque sus historias de olas de COVID-19 y tasas de vacunación difieren. Como resultado, los tamaños de las ondas BA.4 y BA.5 variarán de un lugar a otro. Podría ser del 5% en algunos países y del 30% en otros.

A pesar del alto número de casos, Sudáfrica experimentó solo un pequeño aumento en las hospitalizaciones y muertes durante su ola de BA.4 y BA.5. La ola BA.4 y BA.5 de Sudáfrica condujo a una tasa similar de hospitalización, pero una tasa de mortalidad ligeramente menor en comparación con la ola Ómicron anterior del país. Ambos aumentos repentinos de Ómicron resultaron mucho más leves, en términos de hospitalizaciones y muertes, que la feroz ola Delta. Fuera de Sudáfrica, otros países están viendo impactos más significativos de BA.4 y BA.5. En Portugal, donde las tasas de vacunación y aumento de la COVID-19 son muy altas, los niveles de muerte y hospitalización asociados con la última ola son similares a los de la primera ola de Ómicron. Alrededor de la mitad de los sudafricanos adultos han sido vacunados, y solo el 5% ha tomado un refuerzo. Pero esto, combinado con las altísimas tasas de infección de las olas anteriores de COVID-19, ha erigido un muro de "inmunidad híbrida" que ofrece una fuerte protección contra enfermedades graves, particularmente en personas mayores, que son las más propensas a haber sido vacunadas.

Los estudios de laboratorio sugieren consistentemente que los anticuerpos desencadenados por la vacunación son menos efectivos para bloquear BA.4 y BA.5 que para bloquear cepas anteriores de Ómicron, incluidas BA.1 y BA.22-6. Esto podría dejar incluso a las personas vacunadas y vulnerables a múltiples infecciones por Ómicron. Incluso las personas con inmunidad híbrida, derivada de la vacunación y la infección previa con Ómicron BA.1, producen anticuerpos que luchan por incapacitar a BA.4 y BA.5. Los equipos de investigación han atribuido eso a las mutaciones de pico L452R y F486V de las variantes. Una explicación para esto es la observación de que la infección por BA.1 después de la vacunación parece desencadenar anticuerpos "neutralizantes"

que bloquean la infección que reconocen la cepa ancestral del SARS-CoV-2 (en la que se basan las vacunas) mejor de lo que reconocen las variantes de Ómicron. La infección con BA.1 induce una respuesta de anticuerpos neutralizantes que parece ser un poco más estrecha de lo que sería de esperar, dejando a las personas susceptibles a variantes de escape inmune como BA.4 y BA.5.

El desfile de subvariantes de Ómicron podría continuar, con nuevas variantes que detectan más agujeros en la inmunidad existente. Los investigadores han identificado varias manchas en la proteína espiga que actualmente son reconocidas por los anticuerpos que se desencadenan por la vacunación y la infección previa, pero que podrían mutar en futuras cepas de Ómicron. Otra posibilidad es la aparición de una variante a partir de una rama del árbol genealógico del SARS-CoV-2 diferente a la que llevaba Ómicron. Las infecciones repetidas por Ómicron podrían desarrollar una amplia inmunidad contra linajes sucesivos, creando una apertura para una variante totalmente diferente del SARS-CoV-2 que no es familiar para las respuestas inmunes de las personas.

Cada vez más, los científicos piensan que las variantes, incluidas Ómicron y Alpha, probablemente se originaron a partir de infecciones crónicas por SARS-CoV-2 de meses de duración, en las que se pueden acumular conjuntos de mutaciones que evaden el sistema inmunológico y aumentan la transmisibilidad. Pero cuanto más tiempo Ómicron y sus ramificaciones continúen dominando, menos probable es que surja una variante totalmente nueva de una infección crónica.

Para tener éxito, las variantes futuras tendrán que evadir la inmunidad. Pero podrían venir con otras propiedades preocupantes. BA.4 y BA.5 eran más mortales en hámsters que BA.2, y más capaces de infectar células pulmonares cultivadas. Los estudios epidemiológicos sugieren que las sucesivas olas de COVID-19 se están volviendo más leves. Pero esta tendencia no debe darse por sentada. Los virus no necesariamente evolucionan para volverse menos mortales.

Tampoco está claro cuándo aparecerá la próxima variante. BA.4 y BA.5 comenzaron a surgir en Sudáfrica sólo unos meses después de BA.1 y BA.2, un patrón que ahora se repite en lugares como el Reino Unido y los Estados Unidos. Pero a medida que aumenta la inmunidad global contra la vacunación

repetida y la infección, se espera que la frecuencia de las ondas de SARS-CoV-2 disminuya.

Un posible futuro para el SARS-CoV-2 es que se vuelva como los otros cuatro coronavirus estacionales, cuyos niveles fluctúan con las estaciones, generalmente alcanzando su punto máximo en invierno y generalmente reinfectando a las personas cada tres años más o menos. La gran pregunta es si los síntomas se volverán cada vez más leves y si los problemas con COVID largo desaparecerán lentamente. Si se mantiene como está ahora, entonces será un grave problema de salud pública.

Nature 606, 848-849 (2022).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01730-y>.

CAMBIOS EPISTÁTICOS EN LA CONDUCTA MUTACIONAL DEL SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 ha desarrollado variantes con sustituciones en el dominio de unión al receptor de espigas (RBD) que afectan su afinidad por el receptor ACE2 y el reconocimiento por anticuerpos. Estas sustituciones también podrían dar forma a la evolución futura al modular los efectos de las mutaciones en otros sitios, un fenómeno llamado epistasis. Para investigar esta posibilidad, **Tyler N. Starr** y colegas de la *Basic Sciences Division* del *Fred Hutchinson Cancer Research Center*, de Seattle, realizaron exploraciones mutacionales profundas para medir los efectos sobre la unión a ACE2 de todas las mutaciones de aminoácidos individuales en las variantes RBD de Wuhan-Hu-1, Alpha, Beta, Delta y Eta. Algunas sustituciones, más prominentemente N501Y, causan cambios epistáticos en los efectos de las mutaciones en otros sitios. Estos cambios epistáticos dan forma al cambio evolutivo posterior, por ejemplo, permitiendo muchas de las sustituciones de escape de anticuerpos en el RBD de Ómicron. Estos cambios epistáticos ocurren a pesar de la alta conservación de la estructura general de RBD.

Starr TN et al. Shifting mutational constraints in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain during viral evolution. *SCIENCE*, 28 Jun 2022, DOI: 10.1126/science.abo7896.

LA RÁPIDA EVOLUCIÓN MUTACIONAL DEL CORONAVIRUS COMPLICA Y CUESTIONA LAS POLÍTICAS DE VACUNACIÓN

A medida que los países se preparan para otra ola de Ómicron impulsada por las variantes BA.4 y BA.5, las llamadas a actualizar las vacunas COVID-19 son cada vez más fuertes. Las vacunas existentes basadas en la versión del virus SARS-CoV-2 que surgió en Wuhan, China, a finales de 2019, son una mala combinación con las cepas actuales de Ómicron. Como resultado, las vacunas ahora ofrecen solo una protección de corta duración contra la infección, aunque parecen estar resistiendo enfermedades graves.

Esta semana, un comité de la FDA se reunirá para discutir si las vacunas COVID-19 deben actualizarse y cómo deberían ser las vacunas mejoradas. Muchos, aunque de ninguna manera todos, los científicos están de acuerdo en que las vacunas COVID-19 están atrasadas para el cambio. Pero las variantes que surgen constantemente y las respuestas inmunes difíciles de predecir significan que está lejos de estar claro cómo deberían ser los nuevos pinchazos. El virus está cambiando, y lo que funcionó hace dos años puede no funcionar para futuras variantes.

Ómicron ha alterado el curso de la pandemia y ha generado una serie de ramificaciones, con BA.4 y BA.5 como las últimas. Cada variante ha erosionado la inmunidad obtenida de la vacunación y la infección con cepas anteriores, incluidas las versiones anteriores de Ómicron. Por lo tanto, si las próximas vacunas se basan en el Ómicron original, llamado BA.1, existe una posibilidad real de que para cuando se implementen a finales de este año, las cepas circulantes de Ómicron sean diferentes. También es posible, y algunos científicos dicen que es probable, que una variante completamente

nueva aparezca en una parte distante del árbol genealógico del SARS-CoV-2. Como resultado de tal incertidumbre, los científicos dicen que las próximas vacunas COVID-19 deben lanzar una amplia red, idealmente provocando una respuesta inmune que pueda reconocer variantes pasadas, presentes y futuras. Cómo lograr tal amplitud es la pregunta del millón. *Moderna*, la compañía de biotecnología en Cambridge, Massachusetts, que codesarrolló una exitosa vacuna basada en ARNm con *NIAID*, está probando una vacuna actualizada que codifica dos versiones de la proteína espiga del SARS-CoV-2: la formulación original y una versión basada en BA.1. La vacuna actualizada desencadenó respuestas de anticuerpos que fueron un 75% más potentes contra BA.1 y un 24% más fuertes contra una versión del SARS-CoV-2 de los primeros meses de la pandemia, en comparación con una dosis adicional de la vacuna original. *Moderna* agregó que la vacuna bivalente genera anticuerpos que aún bloquean BA.4 y BA.5, aunque sus niveles eran aproximadamente tres veces más bajos que los de BA.1.

Otros fabricantes de vacunas, incluidos *Pfizer* en Nueva York y su colaborador *BioNTech* de Maguncia, en Alemania, así como *Novavax* de Gaithersburg, Maryland, están probando sus propias vacunas basadas en Ómicron. En un comunicado de prensa del 25 de junio, *Pfizer-BioNTech* informó que una vacuna solo con BA.1 de Ómicron generó respuestas de anticuerpos neutralizantes contra BA.1 que fueron alrededor de 2-3 veces más potentes que una dosis adicional de la vacuna original; su vacuna bivalente, similar a la de *Moderna*, generó respuestas BA.1 que fueron aproximadamente de 1.5 a 2 veces más fuertes. BA.4 y BA.5 minaron estas respuestas de manera similar a la vacuna de *Moderna*.

Los asesores de la FDA tienen que decidir es si este modesto aumento es suficiente para justificar el gasto y la complejidad de un cambio de composición. Están a punto de salir los primeros resultados de un ensayo financiado por el *NIAID* que está probando combinaciones de vacunas basadas en una variedad de variantes, incluidas Ómicron, Beta, Delta y la cepa original. Este ensayo, llamado COVAIL, incluye vacunas de ARNm fabricadas por *Moderna* y *Pfizer-BioNTech*, así como un refuerzo experimental basado en proteínas desarrollado por *Sanofi* en París y *GSK* en Londres.

La búsqueda de una formulación actualizada también se complica por la posibilidad de que las vacunas basadas en una cepa en particular, como

Ómicron, no siempre desencadenen una respuesta inmune potente contra esa cepa. Algunos estudios recientes han encontrado que las infecciones por Ómicron después de la vacunación recuerdan los mismos anticuerpos que las vacunas activaron contra cepas anteriores, en lugar de provocar todas las nuevas respuestas a Ómicron. Pero aún no está claro si las vacunas actualizadas se comportarán de la misma manera. Los estudios preclínicos de vacunas basadas en Ómicron en animales que muestran poca diferencia entre Ómicron y los potenciadores de cepa original sugieren que podrían hacerlo.

Un fenómeno similar, conocido como "impronta", afecta la forma en que las personas responden a la vacunación y a la infección contra la influenza, lo que hace que los niveles de protección varíen entre las personas y de un año a otro. No obstante, los funcionarios de salud intentan hacer coincidir la composición de las vacunas estacionales con las cepas con mayor probabilidad de estar en circulación.

Nature 607, 18-19 (2022).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01771-3>.

MUERTES POR COVID

Científicos que trabajan con la Organización Mundial de la Salud (OMS) han corregido algunos errores sorprendentes en sus estimaciones de cuántas muertes ha causado la pandemia, después de una serie de preguntas sobre el informe original de la OMS, publicado a principios de mayo.

En una revisión de un documento técnico sobre sus métodos, los investigadores redujeron la estimación de muertes relacionadas con la pandemia de Alemania en un 37%, llevando su tasa de mortalidad excesiva por debajo de las del Reino Unido y España. También aumentaron su estimación para Suecia en un 19%.

El estudio de la OMS publicado el 5 de mayo había estimado un exceso de tasas de mortalidad, lo que significa el aumento de la mortalidad por encima de los niveles esperados, para 194 países. La organización informó que entre 13.3 millones y 16.6 millones de personas habían muerto en todo el mundo desde enero de 2020 hasta diciembre de 2021 a causa de la pandemia, más de 2.5 veces el número de muertes reportadas por COVID-19. La estimación fue más conservadora que otros análisis de exceso de muertes.

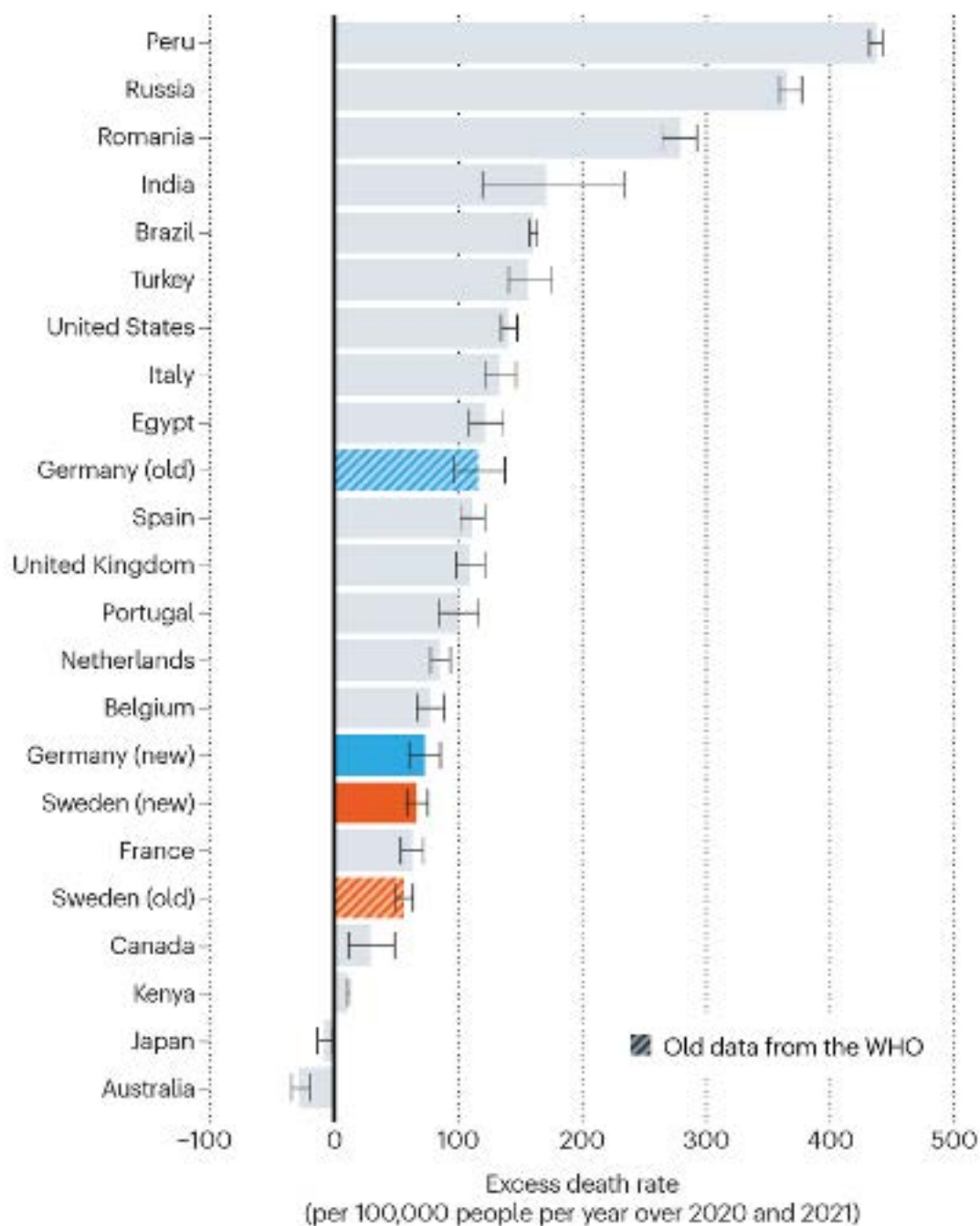
Algunos observadores pronto expresaron su preocupación por los números de ciertos países, particularmente Alemania. Se pensaba que había hecho frente a la COVID-19 mejor que muchos otros países de Europa, pero la OMS estimó que su tasa de mortalidad excesiva era más alta que la de muchos de sus vecinos. Los errores son importantes porque el estudio de la OMS recibió rápidamente la atención de los medios de comunicación de todo el mundo como una estimación oficial del número real de vidas perdidas como resultado de la pandemia. El proyecto también es políticamente sensible: algunos

críticos utilizaron el primer conjunto de estimaciones incorrectas para desafiar la política pandémica de Alemania. Y el gobierno de la India cuestiona la estimación de la OMS de 3.3 millones a 6.5 millones de muertes en el país, que es unas 10 veces mayor que el número oficial de muertes por COVID-19 en la India.

Para calcular cuántas personas murieron a causa de la pandemia, los investigadores modelan todas las muertes durante el período y restan una línea de base de muertes esperadas (aquellas que habrían ocurrido en ausencia de una pandemia). Lo que queda son las muertes por encima de la norma: una medida más fiable de la mortalidad relacionada con la pandemia que las cifras oficiales, porque muchos países no han reportado u omitido las muertes por COVID.

CORRECTED ESTIMATES OF PANDEMIC DEATH RATES

Scientists with the WHO* have revised its estimates of the excess mortality rates for Germany and Sweden, which shifted their positions relative to other countries.



©nature

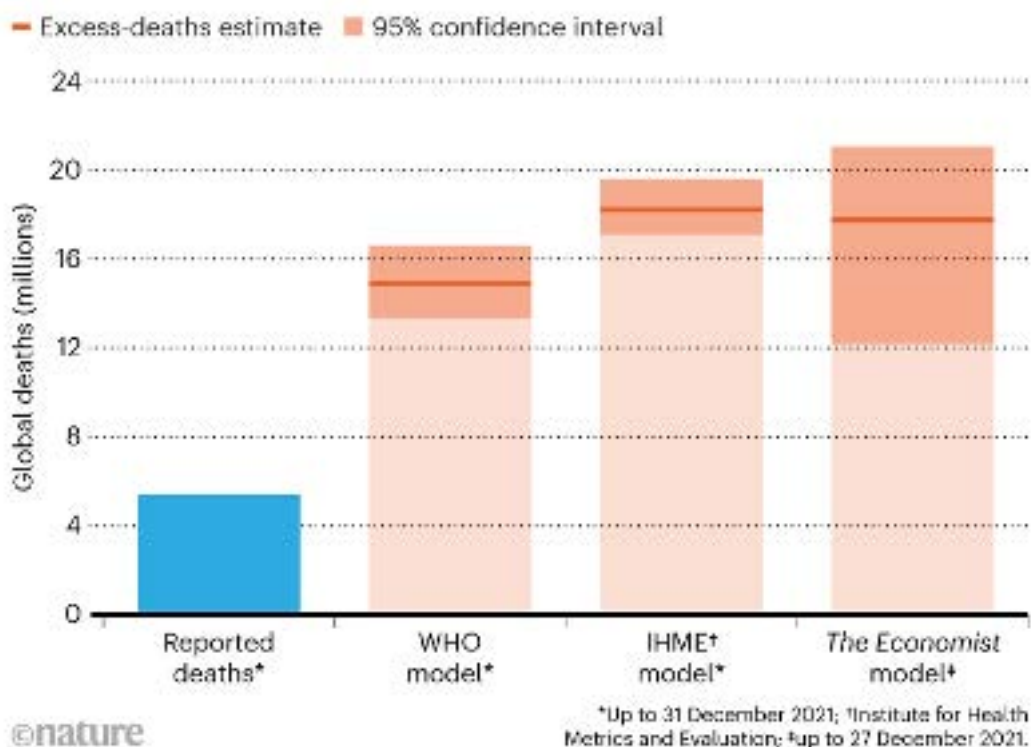
*World Health Organization.

Estimaciones corregidas de las tasas de mortalidad por pandemia: Tasas de mortalidad excesivas por 100 000, por año, 2020-21 para varios países.

Fuentes: OMS. Knutson et al. arxiv.org/abs/2205.09081 (2022).

COVID'S TRUE TOLL

The number of confirmed deaths (blue bar) caused by COVID-19 is much smaller than tallies of 'excess deaths' (pink bars), which are those above what is expected, during the pandemic.



Nature 606, 242-244 (2022).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01526-0>

ESCASO RIESGO DE REINFECCIÓN DELTA EN NIÑOS NO VACUNADOS

Los niños y adolescentes que no habían sido vacunados contra el COVID-19 montaron una respuesta inmune duradera a la infección con la variante Delta del coronavirus SARS-CoV-2, según un gran estudio de los registros de salud israelíes (Patalon, T. et al. medRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.06.20.22276650>, 2022). Un año y medio después de una infección, la respuesta inmune resultante todavía era aproximadamente un 80 por ciento efectiva para prevenir la reinfección; pero no está claro cómo los resultados se traducirán en infecciones por variantes de coronavirus del linaje Ómicron, que ahora es dominante en muchos países.

Los niños y adolescentes no vacunados tienen un 89% menos de probabilidades de infectarse con SARS-CoV-2 3-6 meses después de su primera infección que los niños que no habían sido infectados previamente. Para el grupo de edad de 12 a 18 años, esta protección contra la reinfección se reduce al 82.5% de 9 meses a un año después de la infección y se mantiene en torno a ese nivel hasta 18 meses después de la infección. Sin embargo, los niños de 5 a 11 años mantienen el mismo nivel de protección. Los niños pequeños a menudo experimentan COVID-19 más leve que los adolescentes y adultos.

En general, las personas que han sido vacunadas y han tenido una infección por SARS-CoV-2 a menudo experimentan una respuesta inmune supercargada en comparación con aquellos que solo han tenido una vacuna o infección.

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01763-3>.

COVID PERSISTENTE: CRONIFICACIÓN DE SÍNTOMAS

La cronificación de los síntomas de COVID, conocido como COVID persistente, largo o crónico, se está convirtiendo en un nuevo problema de salud de manejo poco definido. El COVID largo es una afección en la que las personas experimentan síntomas meses después de que una infección aguda por SARS-CoV-2 parece haberse resuelto. La vacunación previa solo reduce el riesgo de desarrollar COVID largo después de la infección en aproximadamente un 15%, lo que es sustancialmente menor que algunas otras estimaciones, indicando que las vacunas podrían haber reducido a la mitad el riesgo.

Las diferencias en cómo se define el síndrome, los tipos de datos utilizados para estudiarlo y cómo se analizan esos datos han dejado tanto al público como a los responsables políticos lidiando con respuestas dispares a preguntas básicas. Parte del problema es la definición de COVID largo, que se ha relacionado con más de 200 síntomas, cuya gravedad puede variar de inconveniente a debilitante. El síndrome puede durar meses o años, y tiene una tendencia angustiante a reaparecer, a veces meses después de una aparente recuperación.

Hasta el momento, no hay acuerdo sobre cómo definir y diagnosticar el COVID largo. El intento de consenso de la Organización Mundial de la Salud, publicado en 2021, no ha demostrado ser popular entre los defensores de los pacientes o los investigadores, y los estudios continúan utilizando una variedad de criterios para definir la afección. Las estimaciones de su prevalencia pueden oscilar entre el 5 y el 50%. El riesgo de COVID durante mucho tiempo disminuye solo ligeramente después de la vacunación.

Los métodos de estudio tienen sus trampas. Algunos estudios se basan en el autoinforme, como la aplicación *COVID Symptom Study* desarrollada por el *King's College* de Londres y la compañía de ciencia de datos *ZOE*, también en Londres. Los datos de la aplicación mostraron que la vacunación redujo el riesgo de las personas de experimentar largos días de COVID 28 o más después de una infección aguda

en aproximadamente la mitad. Pero los estudios en los que las personas autoinforman voluntariamente sus síntomas pueden estar sesgados, porque las personas que tienen síntomas tienen más probabilidades de participar. Y los estudios que se basan en aplicaciones de teléfonos inteligentes podrían no capturar completamente los datos de las comunidades desfavorecidas. Una fuente de datos particularmente útil ha sido la Oficina de Estadísticas Nacionales del Reino Unido (ONS). En mayo, la ONS informó que la variante del SARS-CoV-2 con la que las personas están infectadas puede afectar el riesgo de desarrollar COVID prolongado. Entre los participantes doblemente vacunados, aquellos que se cree que tienen COVID-19 causado por la variante Ómicron BA.1 tenían aproximadamente un 50% menos de probabilidades de desarrollar síntomas largos de COVID de cuatro a ocho semanas después de la infección que los participantes cuyas infecciones probablemente fueron causadas por la variante Delta. Otros aspectos del diseño del estudio, como si se utiliza un grupo de control, pueden afectar a los resultados. Por lo tanto, el enigma del COVID persistente continúa a la espera de definiciones creíbles más allá de impresiones subjetivas de pacientes e interés epidemiológico de investigadores de la salud pública, alimentados por sus respectivos gobiernos o entidades financiadoras.

Nature 606, 852-853 (2022).
doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01702-2>

LOS ANIMALES DOMÉSTICOS PUEDEN TRANSMITIR EL CORONAVIRUS A HUMANOS

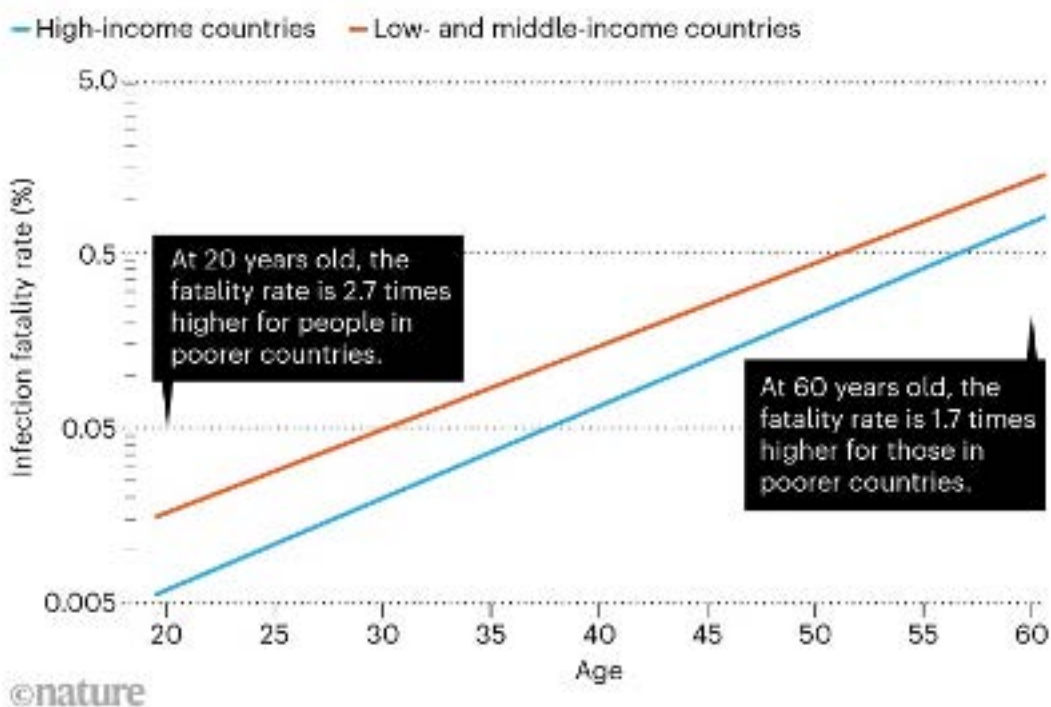
Científicos en Tailandia han establecido que un gato pasó el SARS-CoV-2 a un veterinario. Dada la magnitud de la pandemia y el estrecho contacto entre gatos y personas, algunos investigadores no se sorprenden. Pero establecer la dirección de la propagación viral, de gato a persona o de persona a gato, es complicado. En este caso, un gato perteneciente a una familia COVID-19 positiva estornudó en la cara de un veterinario que lo estaba probando para detectar la enfermedad. Tales casos de transmisión de gato a humano son probablemente raros, y los investigadores enfatizan que las personas deben cuidar a sus gatos, y tal vez tomar precauciones adicionales al manipular gatos u otros animales domésticos que conviven con humanos y que pueden ser una potencial fuente de propagación de COVID.

LA DESIGUALDAD ECONÓMICA AFECTA A LA MORTALIDAD POR COVID

Al principio de la pandemia de COVID-19, antes de que las vacunas estuvieran disponibles, la tasa de mortalidad era 2.7 veces mayor para los jóvenes de 20 años que vivían en países de bajos ingresos que para los jóvenes en las naciones ricas. Los investigadores examinaron muestras de sangre en busca de signos de infección y grupos de edad segmentados para calcular la proporción de personas infectadas que murieron a causa de la enfermedad. A pesar de la relativa juventud de las poblaciones en los países de bajos ingresos, la falta de acceso a la atención médica y las tasas de infección más altas en las personas mayores elevaron la tasa general de mortalidad por infección a niveles similares a los de los países más viejos y ricos.

HOW DEADLY IS COVID-19?

Early in the pandemic, before vaccines were available, the risk of dying from COVID-19 was almost twice as high for people in low- and middle-income countries compared with those living in rich nations.



Fuente: Nature, 28 Juni, 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01767-z>.

LA POLÍTICA DE DESARROLLO DE FÁRMACOS ANTI-COVID NO SE BASA EN RAZONES CIENTÍFICAS

Pocos medicamentos prometedores hechos con anticuerpos han ganado la atención de la industria farmacéutica en la lucha contra COVID-19, a pesar de haber salvado vidas. En cambio, los gobiernos y los desarrolladores de medicamentos apoyaron las vacunas, que son más baratas y fáciles de fabricar y más fáciles de dispensar (los medicamentos de anticuerpos para COVID-19 pueden costar miles de dólares por dosis, en comparación con solo unos pocos dólares para las vacunas). Eso podría cambiar: los grupos sin fines de lucro esperan apoyar el desarrollo de anticuerpos como una forma de prepararse para futuros brotes.



Viales de una prueba del cóctel de anticuerpos Evusheld en una planta de fabricación en Suecia.

Fuente: Jonathan Nackstrand/AFP via Getty.

Nature 606, 854-856 (2022).
doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01735-7>.

DIFICULTADES PARA DESARROLLAR FÁRMACOS ANTI-COVID

Después de dos años de investigación vertiginosa, los científicos han acumulado una colección de terapias para tratar a las personas con COVID-19. Pero ahora, los investigadores temen que el desarrollo de nuevos tratamientos pueda tambalearse a medida que los ensayos clínicos necesarios para probarlos se vuelvan cada vez más difíciles.

Las vacunas en muchos lugares han llevado a una disminución de la enfermedad grave, reduciendo el grupo de posibles participantes del estudio. La vacilación para inscribirse en ensayos está aumentando, y la existencia de tratamientos potentes también está dificultando el análisis estadístico.

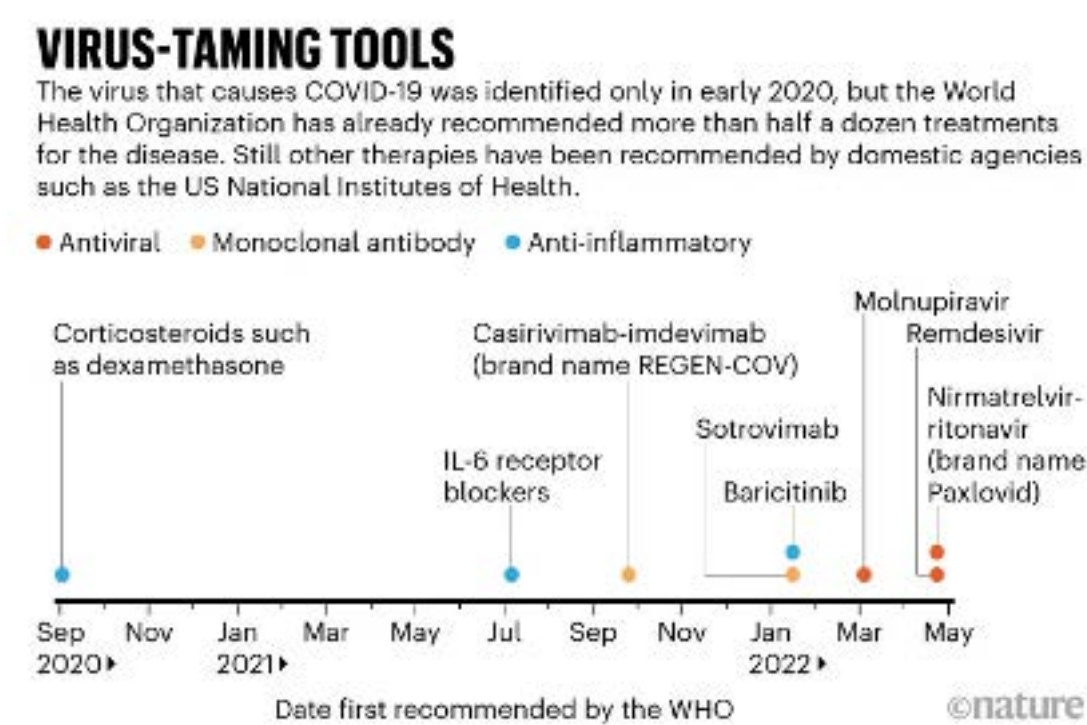
Los médicos que tratan a personas con COVID-19 pueden elegir entre aproximadamente media docena de tipos de terapia que han sido recomendados por la Organización Mundial de la Salud o por autoridades nacionales como la FDA. Entre ellos se encuentran los esteroides, los anticuerpos sintéticos y las pastillas antivirales. Algunos reducen el riesgo de muerte para aquellos que ya están en el hospital. Otros reducen las probabilidades de tener que ser hospitalizados en absoluto. Las tasas de mortalidad están disminuyendo en algunos países que tienen la suerte de tener acceso a estos tratamientos, y los modelos sugieren que el tratamiento antiviral generalizado podría prevenir la mayoría de las muertes por COVID-19. Pero, en muchas áreas, las terapias disponibles son limitadas en suministro y de alto coste. También está el espectro inminente de la resistencia a medicamentos como el antiviral Paxlovid (nirmatrelvir-ritonavir), desarrollado por Pfizer en Nueva York. A los investigadores les preocupa que el progreso en el establecimiento de nuevos tratamientos se detenga, incluso cuando muchas partes del mundo se queden sin opciones de tratamiento. Gracias en gran parte a las vacunas, ciertos países muy afectados han visto caer precipitadamente las tasas de mortalidad. En Brasil, por ejemplo, donde las muertes alguna vez llegaron a 3000 muertes por día, la cifra ha disminuido a menos de 200 muertes diarias.

En el estudio *TOGETHER* en Brasil, a principios de 2020, la proporción de participantes que finalmente murieron o tuvieron que ser hospitalizados fue del 16%. Pero el número se redujo al 3-5% después de que las vacunas estuvieron disponibles. Antes de que pudieran continuar probando si ciertos

medicamentos previenen resultados graves, los organizadores tuvieron que inscribir a más personas que estaban en peligro de enfermarse gravemente. Eso significaba ampliar el ensayo a otros emplazamientos, en Sudáfrica, el Pakistán, la República Democrática del Congo y Rwanda.

A los científicos también les preocupa que incluso aquellas personas aptas para los ensayos sean más reacias a participar de lo que habrían sido al comienzo de la pandemia. A medida que los tratamientos efectivos como el remdesivir estuvieron disponibles, se hizo cada vez más difícil reclutar participantes para ensayos. Muchas personas se sienten más seguras siguiendo el régimen establecido, que hoy incluye tanto remdesivir como el esteroide dexametasona, que probar un medicamento experimental.

A medida que los tratamientos se han multiplicado, también lo ha hecho la complejidad de los cálculos estadísticos necesarios para determinar si un nuevo medicamento es efectivo. Como resultado, los investigadores podrían necesitar reclutar más participantes para ensayos, lo que lleva más tiempo y un incremento de los costes de desarrollo.



Herramientas de control de virus: Fecha de la primera recomendación de la Organización Mundial de la Salud para ocho tratamientos de COVID-19.

Fuente: World Health Organization, US National Institutes of Health

Nature 606, 637 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01602-5>

LOS PROBLEMAS DE OLFATO EN LA COVID-19

Los investigadores están avanzando en la comprensión de cómo el coronavirus SARS-CoV-2 causa la pérdida del olfato. Y una multitud de tratamientos potenciales para abordar la afección se están sometiendo a ensayos clínicos, incluidos esteroides y plasma sanguíneo.

Una vez que fue un signo revelador de COVID-19, la interrupción del olor se está volviendo menos común a medida que el virus evoluciona.

Un estudio de **Coelho et al** (Otolaryngol. Head Neck Surg. <https://doi.org/10.1177/01945998221097656>; 2022), publicado el mes pasado encuestó a 616 318 personas en los Estados Unidos que han tenido COVID-19. En comparación con aquellos que habían sido infectados con el virus original, las personas que habían contraído la variante Alfa, la primera variante de preocupación que surgió, tenían un 50% de probabilidades de tener una interrupción quimiosensorial. Esta probabilidad cayó al 44% para la variante Delta posterior, y al 17% para la última variante, Ómicron.

Pero las noticias no son del todo buenas. Una parte significativa de las personas infectadas al principio de la pandemia todavía experimentan efectos quimiosensoriales. Un estudio de 2021 siguió a 100 personas que habían tenido casos leves de COVID-19 y a 100 personas que dieron negativo repetidamente. Más de un año después de sus infecciones, el 46% de los que habían tenido COVID-19 todavía tenían problemas de olfato; por el contrario, solo el 10% del grupo de control había desarrollado alguna pérdida de olor, pero por otras razones. Además, el 7% de los que habían sido infectados todavía tenían pérdida total del olfato, o anosmia, al final del año. Dado que se han confirmado más de 500 millones de casos de COVID-19 en todo el mundo, decenas de millones de personas probablemente tengan problemas de olfato persistentes. Para estas personas, la ayuda no puede llegar lo suficientemente pronto. Actividades simples como probar alimentos u oler flores ahora pueden ser realmente angustiantes emocionalmente.

El virus ataca a las células de la mucosa nasal que proporcionan nutrientes y apoyo a las neuronas sensibles al olor. Aunque las neuronas de las personas con COVID están intactas, tienen menos receptores incrustados en la membrana para detectar moléculas odoríferas. Los núcleos de estas neuronas están alterados. Normalmente, los cromosomas en estos

núcleos están organizados en dos compartimentos, una estructura que permite a las neuronas expresar receptores de olor específicos a niveles altos, pero en casos de COVID neuronas autopsiadas presentan una arquitectura nuclear irreconocible.

Otros estudios sugieren por qué solo algunas personas experimentan pérdida de olor a largo plazo. Se ha identificado una mutación genética en las personas que se asoció con una mayor propensión a la pérdida del olfato o el gusto. La mutación, un cambio a una sola "letra", o base, del ADN, se encontró en dos genes superpuestos, llamados UGT2A1 y UGT2A2. Ambos codifican proteínas que eliminan las moléculas de olor de las fosas nasales después de que se han detectado. Pero aún no está claro cómo el SARS-CoV-2 interactúa con estos genes.

También hay evidencias de cambios duraderos en el cerebro para las personas con pérdida de olfato. En un estudio de **Douaud et al.** (Nature 604, 697-707; 2022) publicado en marzo, a 785 personas en el Reino Unido se les escaneó el cerebro dos veces. Alrededor de 400 personas se infectaron con COVID-19 entre escaneos, por lo que los científicos pudieron observar cambios estructurales. Los sobrevivientes de COVID-19 mostraron múltiples cambios, incluidos marcadores de daño tisular en áreas relacionadas con el centro olfativo del cerebro.

Se están explorando muchos tratamientos, a menudo en pequeños ensayos clínicos. Lo único que la mayoría de los investigadores recomiendan por ahora es el entrenamiento del olfato. Los pacientes reciben muestras de sustancias de olor fuerte para oler y tratar de identificar, con el objetivo de impulsar la restauración de la señalización olfativa. Sin embargo, el método parece funcionar solo con personas que tienen pérdida parcial del olfato. Eso significa que ayuda a aproximadamente un tercio de las personas que experimentaron una interrupción quimiosensorial después de COVID-19.

Para encontrar tratamientos para todos los demás, muchos investigadores están explorando los esteroides, que reducen la inflamación. Se sabe que la COVID-19 desencadena una inflamación extensa, que podría desempeñar un papel en la interrupción del olfato. Entonces, en teoría, los esteroides podrían ayudar, pero, en la práctica, los resultados han sido decepcionantes. Por ejemplo, un estudio de 2021 dio entrenamiento sobre el olfato a 100 personas con anosmia post-COVID. Cincuenta de ellos

también recibieron un aerosol nasal con el esteroide furoato de mometasona, mientras que los otros 50 no lo hicieron. No hubo diferencias significativas en el resultado entre los dos grupos.

Otra posibilidad terapéutica es el plasma rico en plaquetas, hecho de la propia sangre de los pacientes y rico en agentes bioquímicos que podrían inducir la curación. Un estudio piloto publicado en 2020 siguió a siete pacientes a los que se les inyectó plasma rico en plaquetas en la nariz: cinco mostraron mejoría después de tres meses. Pero estos datos son insuficientes para extraer conclusiones fiables.

A diferencia de las vacunas COVID-19, que se probaron a una velocidad sin precedentes debido al tremendo apoyo de los gobiernos, los tratamientos para la disfunción quimiosensorial post-COVID están avanzando muy lentamente.

Nature 606, 631-632 (2022).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01589-z>.

Coelho, D. H., Reiter, E. R., French, E. & Costanzo, R. M.
Otolaryngol. Head Neck Surg.

<https://doi.org/10.1177/01945998221097656> (2022).

04

BREVIALIA



IDENTIFICADA EN EL ÁREA PREÓPTICA DEL HIPOTÁLAMO UNA POBLACIÓN DE NEURONAS QUE REGULAN FIEBRE Y APETITO EN CONDICIONES DE INFECCIÓN

Durante la infección, los animales exhiben cambios adaptativos en la fisiología y el comportamiento destinados a aumentar la supervivencia. Aunque existen muchas causas de infección, desencadenan síntomas estereotipados similares como fiebre, búsqueda de calor, pérdida de apetito y fatiga. Sin embargo, se desconoce exactamente cómo el sistema nervioso altera la temperatura corporal y desencadena comportamientos de enfermedad para coordinar las respuestas a la infección.

Jessica A. Osterhout y colegas del *Department of Molecular and Cellular Biology*, en el *Howard Hughes Medical Institute* de la Universidad de Harvard, dirigidos por **Catherine Dulac**, identificaron una población previamente no caracterizada de neuronas en el área preóptica medial ventral (VMPO) del hipotálamo que se activan después de una enfermedad inducida por lipopolisacárido (LPS) o ácido poliinosínico: policitidílico. Estas neuronas son cruciales para generar una respuesta a la fiebre y otros síntomas de enfermedad como la búsqueda de calor y la pérdida de apetito. La expresión génica y las mediciones electrofisiológicas implican un mecanismo paracrino en el que la liberación de señales inmunes por células no neuronales durante la infección activa las neuronas VMPO/LPS cercanas. Las neuronas VMPO/LPS ejercen una amplia influencia en la actividad de las áreas cerebrales asociadas con las funciones conductuales y homeostáticas y están conectadas sináptica y funcionalmente a los nodos del circuito que controlan la temperatura corporal y el apetito. Las neuronas VMPO/LPS representan un centro de control que integra señales inmunes para orquestar múltiples síntomas de enfermedad en respuesta a la infección.

Osterhout, J.A., Kapoor, V., Eichhorn, S.W. et al. A preoptic neuronal population controls fever and appetite during sickness. *Nature* 606, 937-944 (2022).

LA EXPANSIÓN CLÓNICA DE CÉLULAS T CD8 CARACTERIZA A LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA TIPO 4

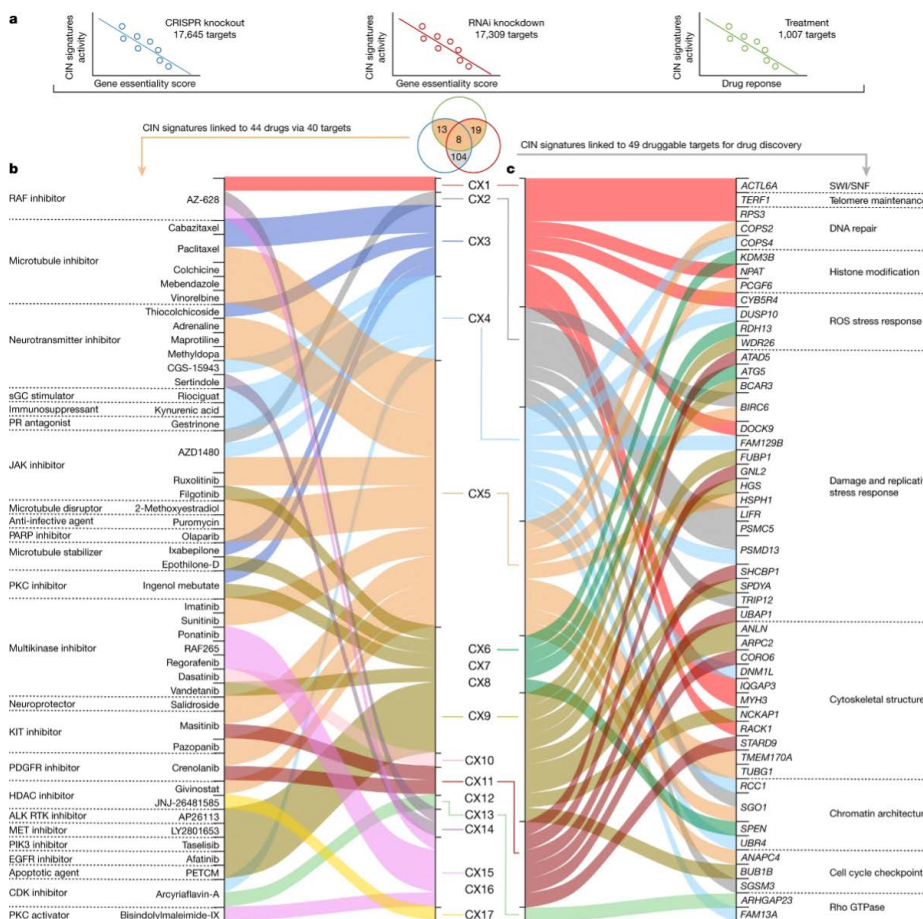
La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neurodegenerativo heterogéneo que afecta a las neuronas motoras y al control muscular voluntario. La heterogeneidad de la ELA incluye la edad de manifestación, la tasa de progresión y los sitios anatómicos de inicio de los síntomas. Se han identificado mutaciones causantes de enfermedades en genes específicos y definen diferentes subtipos de ELA. Aunque se ha demostrado que varios genes asociados a la ELA afectan a las funciones inmunes, no se conoce bien si las características inmunes específicas explican la heterogeneidad de la ELA. La esclerosis lateral amiotrófica-4 (ELA4) se caracteriza por un inicio juvenil y una progresión lenta. Los pacientes con ELA4 muestran dificultades motoras en el momento en que están en la treintena, y la mayoría de ellos requieren dispositivos para ayudar a caminar a los cincuenta años. La ELA4 está causada por mutaciones en el gen de la senazexina (SETX).

Laura Campisi y colegas del Departamento de Microbiología de la *Icahn School of Medicine* en Mount Sinai, en New York, dirigidos por **Ivan Marazzi**, utilizando ratones knock-in Setx que portan la mutación L389S causante de ALS4, identificaron una firma inmunológica que consiste en células T CD8 de memoria efectora diferenciada terminalmente expandidas de forma clónica (T_{EMRA}) en el sistema nervioso central y la sangre de ratones knock-in. El aumento de las frecuencias de células T CD8 específicas del antígeno en ratones knock-in refleja la progresión de la enfermedad de la neurona motora y se correlaciona con la inmunidad anti-glioma. Además, los experimentos de trasplante de médula ósea indican que el sistema inmunitario tiene un papel clave en la neurodegeneración de la ELA4. En pacientes con ELA4, las células T_{EMRA} CD8 expandidas clónicamente circulan en la sangre periférica. Estos resultados proporcionan evidencias de una respuesta de células T CD8 específica de antígeno en ALS4, que podría usarse para desentrañar los mecanismos de la enfermedad y como un biomarcador potencial del estado de la enfermedad.

Campisi, L., Chizari, S., Ho, J.S.Y. et al. Clonally expanded CD8 T cells characterize amyotrophic lateral sclerosis-4. *Nature* 606, 945-952 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04844-5>

COMPENDIO DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA EN CÁNCER

La inestabilidad cromosómica (NIC) da lugar a la acumulación de pérdidas, ganancias y reordenamientos a gran escala del ADN. La amplia complejidad genómica causada por la NIC es un sello distintivo del cáncer; sin embargo, no existe un marco sistemático para medir los diferentes tipos de NIC y su efecto sobre los fenotipos clínicos de diferentes tipos de cáncer ni del concepto panoncogénico. **Ruben M. Drews, Florian Markowetz** y colegas del *Cancer Research UK Cambridge Institute*, en el Reino Unido, evaluaron la extensión, diversidad y origen de la NIC en 7880 tumores que representan 33 tipos de cáncer. Los autores británicos presentan un compendio de 17 firmas de número de copia que caracterizan tipos específicos de CIN, con etiologías putativas respaldadas por múltiples fuentes de datos independientes. Las firmas predicen la respuesta a los medicamentos e identifican nuevos objetivos farmacológicos.



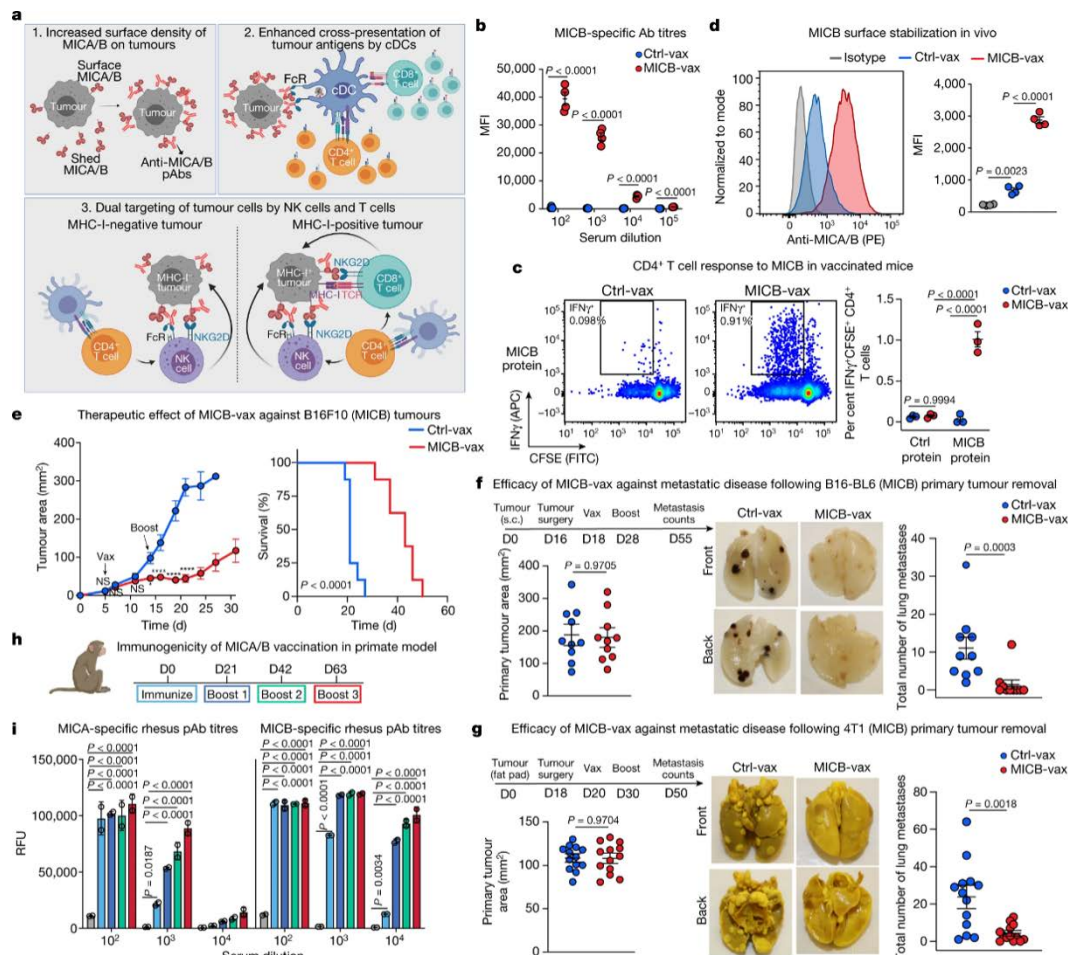
Firmas de biomarcadores para la respuesta a fármacos y el descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas.

Drews, R.M., Hernando, B., Tarabichi, M. et al. A pan-cancer compendium of chromosomal instability. *Nature* 606, 976-983 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04789-9>.

UNA VACUNA PARA TUMORES RESISTENTES

La mayoría de las vacunas contra el cáncer se dirigen a los antígenos peptídicos, lo que requiere personalización debido a la gran diversidad interindividual en las principales moléculas del complejo de histocompatibilidad (MHC) que presentan péptidos a las células T. Además, los tumores escapan con frecuencia de la inmunidad mediada por células T a través de mecanismos que interfieren con la presentación peptídica.

Soumya Badrinath y colegas del *Department of Cancer Immunology and Virology*, en el *Dana-Farber Cancer Institute* de Boston, y del Departamento de Inmunología de la *Harvard Medical School*, tutelados por **Kai W. Wucherpfennig**, desarrollaron una vacuna contra el cáncer que induce un ataque coordinado por diversas poblaciones de células T y células asesinas naturales (NK). La vacuna se dirige a las proteínas de estrés MICA y MICB (MICA/B) expresadas por muchos cánceres humanos como resultado del daño al ADN. MICA/B sirven como ligandos para la activación del receptor NKG2D en células T y células NK, pero los tumores evaden el reconocimiento inmune mediante la escisión proteolítica MICA/B. Los anticuerpos inducidos por vacunas aumentan la densidad de las proteínas MICA/B en la superficie de las células tumorales al inhibir el desprendimiento proteolítico, mejorar la presentación de antígenos tumorales por las células dendríticas a las células T y aumentar la función citotóxica de las células NK. En particular, esta vacuna mantiene la eficacia contra tumores deficientes en MHC clase I resistentes a células T citotóxicas a través de la acción coordinada de células NK y células T CD4 +. La vacuna también es eficaz en un entorno clínicamente importante: la inmunización después de la extirpación quirúrgica de tumores primarios altamente metastásicos inhibe el crecimiento posterior de metástasis. Este diseño de vacuna permite la inmunidad protectora incluso contra tumores con mutaciones de escape comunes.

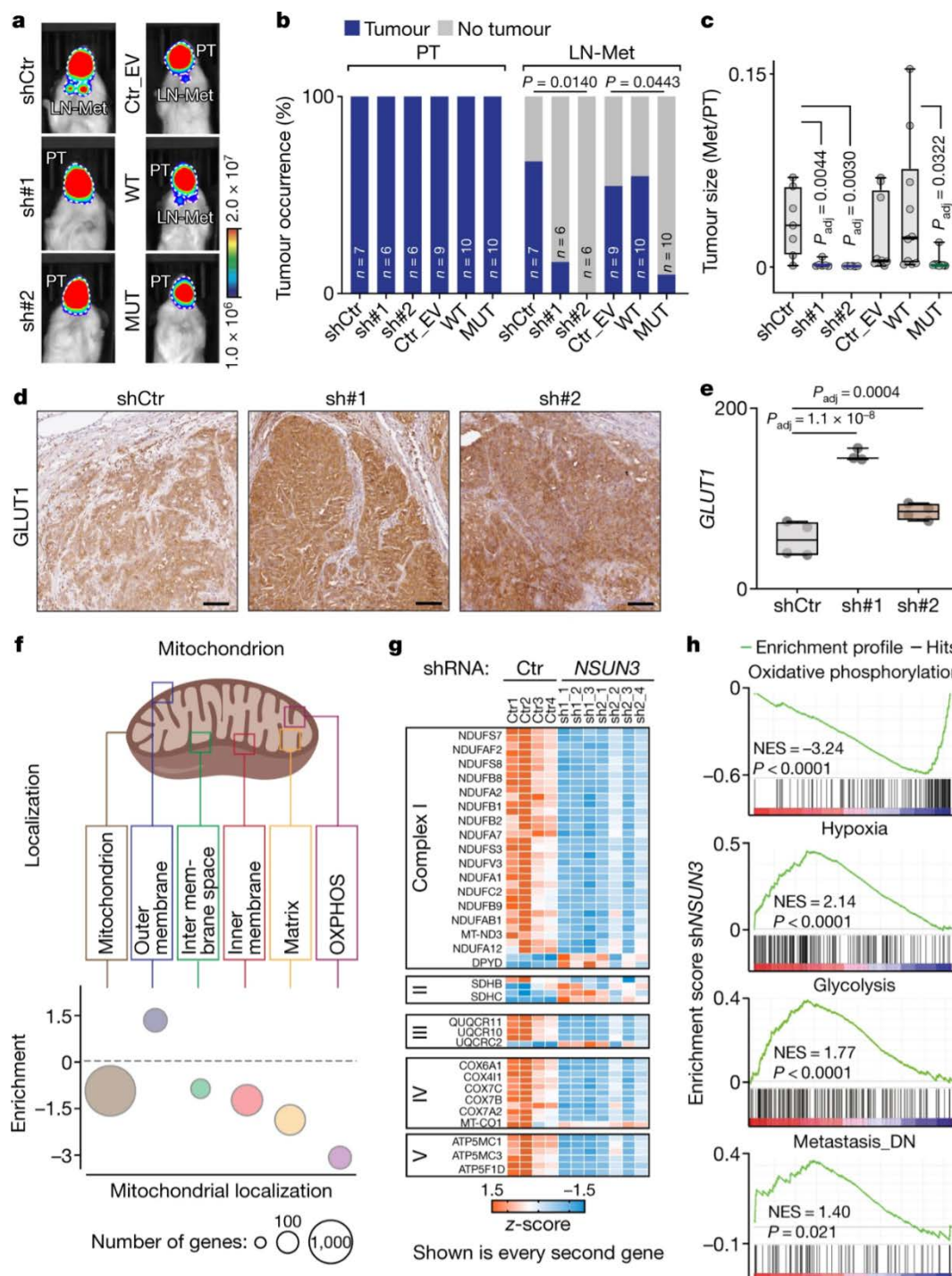


Eficacia de la vacuna contra el cáncer de dominio MICA/B α 3.

Badrinath, S., Dellacherie, M.O., Li, A. et al. A vaccine targeting resistant tumours by dual T cell plus NK cell attack. *Nature* 606, 992–998 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04772-4>.

EL ARN MITOCONDRIAL PARTICIPA EN LOS MECANISMOS DE METÁSTASIS Y PODRÍA REPRESENTAR UN TARGET TERAPÉUTICO EN EL CÁNCER

Los cánceres agresivos y metastásicos muestran una mayor plasticidad metabólica, pero los mecanismos subyacentes precisos de esto siguen sin estar claros. **Sylvain Delaunay** *et al*, del *German Cancer Research Center – Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)*, de Heidelberg, en Alemania, dirigidos por **Michaela Frye** muestran cómo dos modificaciones de ARN dependientes de NOP2/ARN solar metiltransferasa 3 (NSUN3) –5-metilcitosina (m5C) y su derivado 5-formilcitosina (f5C)– impulsan la traducción del ARNm mitocondrial a la metástasis en potencia. La traducción de subunidades codificadas mitocondrialmente del complejo de fosforilación oxidativa depende de la formación de m5C en la posición 34 en el ARNt mitocondrial. Las células de cáncer oral humano deficientes en m5C exhiben mayores niveles de glucólisis y cambios en su función mitocondrial que no afectan la viabilidad celular o el crecimiento del tumor primario *in vivo*; sin embargo, la plasticidad metabólica se ve gravemente afectada ya que los tumores mitocondriales deficientes en m5C no hacen metástasis de manera eficiente. Las células tumorales dependientes de CD36 que no se dividen e inician metástasis requieren m5C mitocondrial para activar la invasión y la diseminación. Además, una firma genética impulsada por mitocondrias en pacientes con cáncer de cabeza y cuello es predictiva de metástasis y progresión de la enfermedad. Este interruptor metabólico que permite la metástasis de las células tumorales puede ser dirigido farmacológicamente a través de la inhibición de la traducción del ARNm mitocondrial *in vivo*. Estos resultados revelan que las modificaciones del ARN mitocondrial específicas podrían ser objetivos terapéuticos para combatir la metástasis.



Delaunay, S., Pascual, G., Feng, B. et al. Mitochondrial RNA modifications shape metabolic plasticity in metastasis.

Nature (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04898-5>.

LAS CÉLULAS CANCEROSAS SE ACTIVAN CUANDO DORMIMOS

El cáncer está en su punto más mortal cuando las células de un tumor se abren paso en el torrente sanguíneo y viajan a una nueva ubicación en el cuerpo para establecerse, en el proceso conocido como metástasis. En mujeres con cáncer de mama, estas células deshonestas, llamadas células tumorales circulantes o CTC, tienen más probabilidades de saltar a la sangre por la noche que durante el día. Este descubrimiento revela cierta fisiología humana básica que hasta ahora ha pasado inadvertida y podría conducir a mejores formas de rastrear la progresión del cáncer.

La comunidad científica ha estado discutiendo durante décadas cómo el ritmo circadiano del cuerpo influye en el cáncer. Los tumores se despiertan cuando los pacientes están durmiendo.

En 2007, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer enumeró el ritmo circadiano interrumpido como un carcinógeno "probable" después de que estudios a largo plazo concluyeron que las personas que trabajan horas impares, como las azafatas y las enfermeras nocturnas, tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Por qué sucede esto sigue siendo una pregunta abierta.

El reloj circadiano de una persona, controlado por varios genes que expresan moléculas específicas en un horario de 24 horas, influye en muchos procesos en el cuerpo, incluido el metabolismo y el sueño. La mayoría de los investigadores, sin embargo, inicialmente habían pensado que las células cancerosas estaban tan altamente mutadas que no se ajustarían a ese horario.

Para la metástasis, el primer indicio de que esto podría no ser estrictamente cierto se produjo cuando **Nicola Aceto**, un biólogo del *Swiss Federal Institute of Technology* en Zurich, Suiza, y sus colegas notaron que los niveles de CTC en ratones con tumores variaban según la hora del día en que se extrajo su sangre. Esa observación llevó a Aceto a recolectar sangre de 30 mujeres hospitalizadas con cáncer de mama, una vez a las 4 a.m. y otra a las 10 a.m. Los investigadores encontraron que la mayor parte de los CTC que detectaron en las muestras de sangre, casi el 80%, aparecieron en la porción recolectada a las 4 a.m., cuando los pacientes aún estaban descansando. El siguiente paso para los investigadores fue confirmar si esto era cierto más allá de estas pocas personas. Para hacer esto, el equipo injertó tumores de cáncer de mama en ratones y probó los niveles de CTC de los animales durante todo el día. En comparación con los humanos, los ratones tienen un ritmo circadiano invertido, lo que significa que son más activos por la noche y tienden a descansar durante el día. El equipo descubrió que los niveles de CTC de los animales alcanzaban su punto máximo durante el día, a veces a una concentración que era hasta 88 veces mayor que la línea de base, cuando los animales estaban en su estado de reposo. Además, los investigadores recolectaron CTC de los ratones, tanto mientras los animales descansaban como mientras estaban activos. Agregaron diferentes etiquetas fluorescentes a los dos

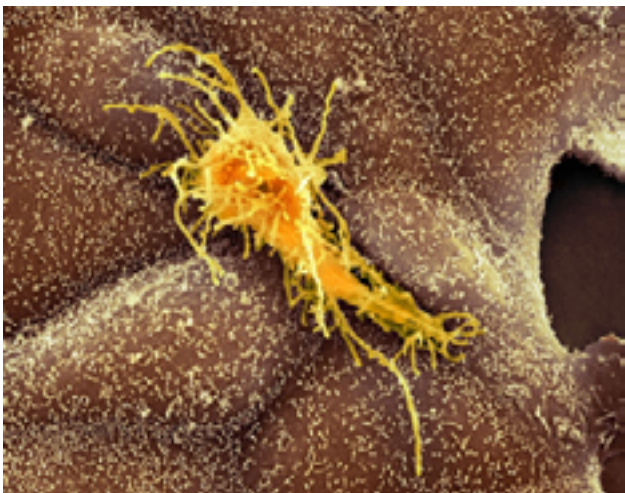
conjuntos de células y luego las inyectaron nuevamente en los ratones. La mayoría de las células que se convirtieron en nuevos tumores fueron las recolectadas cuando los ratones estaban descansando, lo que sugiere que estos CTC son de alguna manera mejores para hacer metástasis.

Los médicos miden los niveles de CTC en la sangre, un tipo de biopsia líquida, para ayudar a ver cómo progresan las personas con cáncer, por lo que la primera lección debe ser considerar la hora del día en que se toma una muestra de sangre porque podría brindar información engañosa.

Por qué las células de cáncer de mama en humanos son más activas por la noche probablemente depende de una multitud de factores que aún deben investigarse. Las hormonas, que son una herramienta que el cuerpo utiliza para indicar que es hora de despertarse o acostarse, podrían desempeñar un papel. El tratamiento de ratones con hormonas como la testosterona o la insulina tuvo un impacto en los niveles de CTC, reduciéndolos o aumentándolos, dependiendo de cuándo se administraron las hormonas.

Un simple análisis de sangre detecta ocho tipos diferentes de cáncer. Comprender cómo funciona este proceso podría algún día conducir a mejores tratamientos contra el cáncer, pero esa realidad probablemente aún esté muy lejos.

Estos datos no deben hacer pensar en el sueño como el enemigo para las personas con cáncer de mama. Algunos estudios han demostrado que las personas que tienen cáncer y que comúnmente duermen menos de siete horas por noche tienen un mayor riesgo de muerte, y jugar con los ritmos circadianos en ratones puede hacer que el cáncer se mueva más rápido. Los hallazgos no son una indicación de que las personas con cáncer deben dormir menos; solo señalan que determinadas células cancerosas prefieren una fase específica del ciclo de 24 horas para ir al torrente sanguíneo.



doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01724-w>

Diamantopoulou, Z. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04875-y> (2022).

CARACTERIZACIÓN METABÓLICA DE LA CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica (*hypertrophic cardiomyopathy*, HCM) es una enfermedad cardiovascular hereditaria común con presentaciones clínicas heterogéneas, gobernada por múltiples mecanismos moleculares. Las perturbaciones metabólicas subyacen a la mayoría de las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, se desconocen las alteraciones metabólicas y su función en la HCM. **Wenmin Wang, Zeping Hu, Lei Song** y colegas de la *School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, Beijing Frontier Research Center for Biological Structure*, de la *Tsinghua University* de Beijing, en China, describieron el metaboloma y el lipidoma de muestras de corazón y plasma de individuos con y sin HCM. Los análisis de correlación mostraron una fuerte asociación entre las alteraciones metabólicas y la función cardíaca y el pronóstico de los pacientes con HCM. Utilizando el aprendizaje automático identificaron paneles de metabolitos como posibles marcadores de diagnóstico de HCM o predictores de supervivencia. La agrupación basada en el metaboloma y el lipidoma del corazón permitió la estratificación de los pacientes con HCM en tres subgrupos con función cardíaca y supervivencia distintas. La integración de los datos de metabolómica y proteómica identificó vías metabólicas significativamente alteradas en pacientes con HCM, con la vía de la pentosa fosfato y el estrés oxidativo particularmente regulados al alza.

Wang, W., Wang, J., Yao, K. et al. Metabolic characterization of hypertrophic cardiomyopathy in human heart. *Nat Cardiovasc Res* 1, 445-461 (2022). <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00057-1>.

NECESITAMOS EMPEZAR A ENTENDER EL MICROBIOMA HUMANO

Se cumple el décimo aniversario de la primera gran encuesta de diversidad microbiana en el cuerpo humano, publicada en 2012 en *Nature* por el Consorcio del Proyecto de Microbioma Humano (HMP) (**Human Microbiome Project Consortium** *Nature* 486, 207-214; 2012). Antes de eso, los microbiólogos sabían que el cuerpo albergaba una gran masa de microorganismos, una mezcla embriagadora de bacterias, junto con arqueas, hongos y virus, que se propagan por la piel, en la boca y en el intestino, juntos denominados microbioma. Pero hasta 2012, carecíamos de un inventario de ellos. De hecho, este inventario, un índice de 10 billones de células pertenecientes a miles de especies, que pesan un total combinado de 200 gramos en cada persona, aún está incompleto.

Después de su lanzamiento en 2007, el consorcio secuenció el ADN de los microbios que se encuentran en y sobre 242 personas de 2 ciudades de los Estados Unidos: Boston (Massachusetts) y Houston (Texas), elegidas por su proximidad a los dos centros de secuenciación preeminentes de la época, el Instituto Broad del MIT y Harvard cerca de Boston, y el *Baylor College of Medicine* en Houston. Estas actividades fueron financiadas por el Fondo Común de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, y el proyecto atrajo a bioinformáticos académicos del microbioma para trabajar en los datos. El resultado fue el primer catálogo completo de un microbioma humano saludable en los Estados Unidos: una lista completa de los genes en los microbios en el intestino. El HMP mostró que los organismos celulares del intestino consisten en miles de especies, con una huella genética 150 veces el tamaño del genoma humano. Eventualmente, esta abundancia llevó a los biólogos a ver el microbioma como un "segundo genoma" adquirido ambientalmente, oculto en el huésped humano.

El microbioma es esencial para el buen funcionamiento de nuestro organismo, clave para digerir los alimentos y evitar los patógenos. Los experimentos en ratones han demostrado que las composiciones del microbioma afectan los niveles de compromiso social y ansiedad. Las enfermedades comunes como las enfermedades cardiovasculares y la obesidad están relacionadas con distintos microbiomas. La forma en que los bebés adquieren sus microbiomas, y lo que influye en el desarrollo de los microbiomas, también se está volviendo más clara.

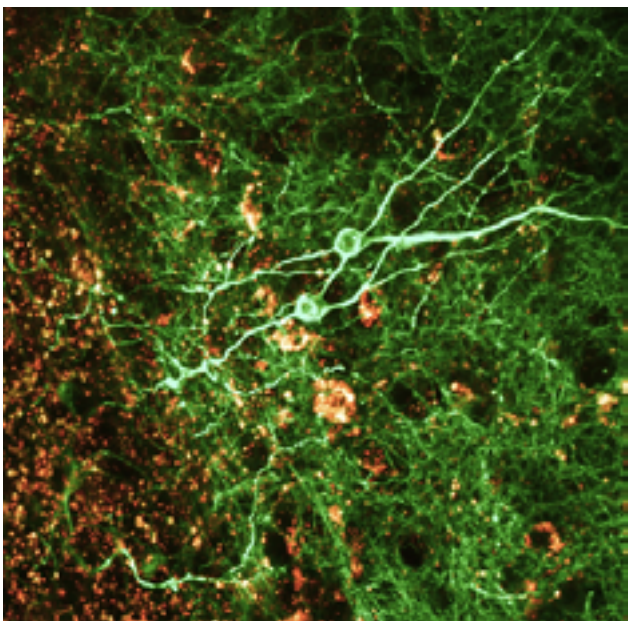
Las personas que viven en Europa y en América del Norte tienen microbiomas menos diversos que las personas que viven en regiones menos industrializadas, pero se sabe muy poco sobre las diferencias entre los grupos humanos. Y aún menos se sabe sobre la multitud de otros animales que a su vez contienen inmensas cantidades de microbios. Sabemos que los microbiomas de los animales en cautiverio son diferentes de los de los animales que viven en la naturaleza, de la misma manera que los microbiomas humanos industrializados difieren de los no industrializados. Pero la mayor parte de lo que sabemos sobre los microbios animales proviene de estudios en animales cautivos. A medida que perdemos diversidad animal por el rápido cambio global, también estamos perdiendo diversidad de microbiomas.

Necesitamos empezar a entender la genómica de los billones de seres vivos con los que interactuamos y de cuyo equilibrio dependemos para la salud y la enfermedad.

Nature 606, 435 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01610-5>.

LO QUE EL CAFÉ LE HACE A LA CABEZA

Una investigación en ratones sugiere que la cafeína crea cambios duraderos en el cerebro. Los animales que beben agua con infusión de cafeína durante dos semanas tienen cambios en los patrones de actividad genética en muchos tipos de células cerebrales, lo que conduce a una disminución general en la síntesis de proteínas involucradas en el metabolismo y a un aumento en la síntesis de proteínas involucradas en la señalización neuronal y la plasticidad. Después de una tarea de aprendizaje, los ratones con cafeína exhiben un mayor aumento en la actividad de los genes involucrados en procesos como la formación de la memoria en comparación con los ratones que no habían consumido cafeína.



— La cafeína afecta la actividad génica en las neuronas (verde) del hipocampo.

Fuente: C.J. Guerin; MRC Toxicology Unit/SPL.

Nature 606, 230 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01487-4>

BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS TIPO tRNAs PARA DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA

La biopsia líquida no es invasiva y es conveniente para detectar materiales derivados del cáncer en la sangre u otros fluidos corporales. **Jingyi Wang, Tiansong Xia, Xiaolan Liu, Shui Wang** y colegas del *Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University*, en Nanjing, China, identificaron pequeños ARN derivados de ARNt (ARNt) en plasma que podían distinguir a las pacientes con cáncer de mama (BC) de los controles sanos. Basándose en la secuenciación de alto rendimiento, se seleccionaron y evaluaron 15 ARNt significativamente regulados al alza en sobrenadantes celulares y líneas celulares. Se identificaron y verificaron 6 ARNt en una gran cohorte de 120 pacientes con BC y 112 controles sanos. tRF-Arg-CCT-017, tRF-Gly-CCC-001 y tiRNA-Phe-GAA-003 podrían servir como nuevos biomarcadores de diagnóstico. Mientras tanto, tRF-Arg-CCT-017 y tiRNA-Phe-GAA-003 también podrían actuar como biomarcadores pronósticos. Los genes diana de estos ARNt se relacionaron con el desarrollo de cánceres. Estos resultados sugirieron que los ARNt específicos en plasma podrían servir como biomarcadores diagnósticos y pronósticos de BC.

Wang, J., Ma, G., Ge, H. et al. Circulating tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) signature for the diagnosis and prognosis of breast cancer. *npj Breast Cancer* 7, 4 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00211-7>.

EXPANSIÓN DE LA VIRUELA DEL MONO (MONKEYPOX)

A medida que los casos globales de viruela del mono continúan aumentando, los funcionarios de salud pública y los investigadores se preguntan si los brotes actuales pueden ser contenidos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dicho que es poco probable que la situación se convierta en una pandemia en toda regla. Pero ahora hay más de 1000 infecciones confirmadas en casi 30 países donde los brotes no suelen ocurrir. Países como Canadá, el Reino Unido y los Estados Unidos han comenzado a implementar una estrategia llamada "vacunación en anillo" para tratar de detener la propagación del virus. Esto implica administrar vacunas contra la viruela, que se cree que son efectivas contra la viruela del mono porque los virus están relacionados, a personas que han estado expuestas a la viruela del mono a través del contacto cercano con una persona infectada.

Pero hay incógnitas y desafíos que vienen con esta estrategia. Aunque las vacunas se consideran seguras y efectivas para su uso en personas con infección por viruela, han tenido pruebas limitadas contra la viruela del mono. La estrategia también se basa en un riguroso rastreo de contactos, que podría no implementarse en todos los países, y las personas deben aceptar ser inoculadas con vacunas que pueden desencadenar efectos secundarios raros, pero graves.

Algunos países mantienen reservas de vacunas contra la viruela, principalmente porque los funcionarios de salud pública han estado preocupados de que la variola, el virus que causa la viruela, que fue erradicado hace más de 40 años y que mata a alrededor del 30% de las personas que la contraen, pueda rearmarse o liberarse accidentalmente de los laboratorios donde todavía se guardan muestras. Dos tipos principales de vacuna contra la viruela están disponibles hoy en día. Cada uno contiene un virus de la viruela vivo, llamado virus vaccinia, que está estrechamente relacionado con el virus de la viruela. Las vacunas de "segunda generación" pueden causar efectos secundarios raros pero graves porque contienen vaccinia que puede replicarse en las células de una persona. Las versiones de "tercera generación" tienen menos efectos secundarios porque contienen un virus debilitado. Se cree que estas vacunas contra la viruela tienen una efectividad de aproximadamente el

85% contra la infección por viruela del mono, según los CDC y la OMS, que citan "datos pasados de África", donde se han producido brotes durante décadas, para respaldar sus evaluaciones. Proviene de un estudio observacional de 1988 llevado a cabo en Zaire (ahora república democrática del Congo) en el que participaron 245 personas infectadas con viruela del mono y 2278 de sus contactos. Debido a que las vacunas contra la viruela de segunda y tercera generación producen una respuesta de anticuerpos en las personas que es comparable a la inducida por las vacunas de primera generación ahora obsoletas administradas en el estudio, los científicos piensan que las vacunas más nuevas tendrían una eficacia similar contra la viruela del mono. También hay evidencia convincente de estudios en animales de que las vacunas funcionarían contra la viruela del mono, pero no se han probado directamente contra esa enfermedad en personas.

A diferencia de su respuesta a COVID-19, los funcionarios de salud pública no están considerando actualmente una campaña de vacunación masiva contra la viruela del mono. Esto se debe a que los países han almacenado más vacunas contra la viruela de segunda generación que las versiones de tercera generación, y los efectos secundarios de las de segunda generación impiden que se administren a niños, personas embarazadas, personas inmunocomprometidas o aquellas con uno de un espectro de afecciones de la piel que se clasifican como "eczema". Las vacunas de tercera generación, a las que menos países tienen acceso, tienen menos efectos secundarios y, por lo tanto, podrían administrarse a más personas.

Por el momento, el riesgo que representa la viruela del mono para el público en general no es lo suficientemente alto como para justificar la vacunación masiva, dados los efectos secundarios y los problemas de disponibilidad, pero si el virus comienza a propagarse en poblaciones vulnerables, como personas embarazadas o niños, o si resulta tener una tasa de mortalidad más alta de lo esperado, el cálculo de riesgo-beneficio podría cambiar.

No se han reportado muertes por viruela del mono fuera de África en lo que va del año; sin embargo, el 4.7% de las personas que han contraído la viruela del mono en siete países de África occidental y central en 2022 han muerto. Esto hace que la discusión de una campaña de vacunación en anillo, o incluso más amplia, en naciones fuera de África pique a los investigadores en el continente que han estado luchando contra los brotes de viruela del mono durante décadas. Los países miembros de la OMS han prometido más de 31 millones de dosis de vacunas contra la viruela a la agencia para su uso en emergencias de viruela; sin embargo, estas dosis nunca se han utilizado contra la viruela del mono en África.

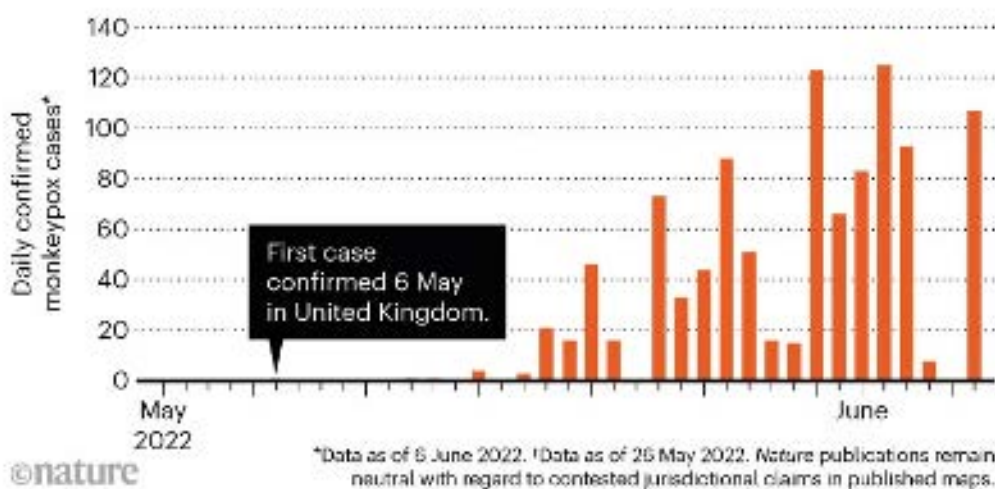
Por lo general, la viruela del mono causa fiebre, ganglios linfáticos inflamados y lesiones cutáneas llenas de líquido a veces dolorosas. Si no se trata, la infección puede desaparecer en unas pocas semanas, especialmente en aquellos con acceso a la atención médica.

UNUSUAL SPREAD

Monkeypox outbreaks have been occurring in West and Central Africa for years. Occasionally, there are cases reported outside those regions — but this year has seen an explosion of monkeypox outside Africa.



More than 1,000 cases have so far been confirmed in nearly 30 countries outside Africa.



Propagación inusual: Mapa que muestra la ubicación de los casos confirmados de viruela del mono fuera de África occidental y central a partir del 6 de junio de 2022.

Fuente: Global.health Monkeypox (consultado el 2022-06-07)/OMS

Nature 606, 444-445 (2022).
doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01587-1>

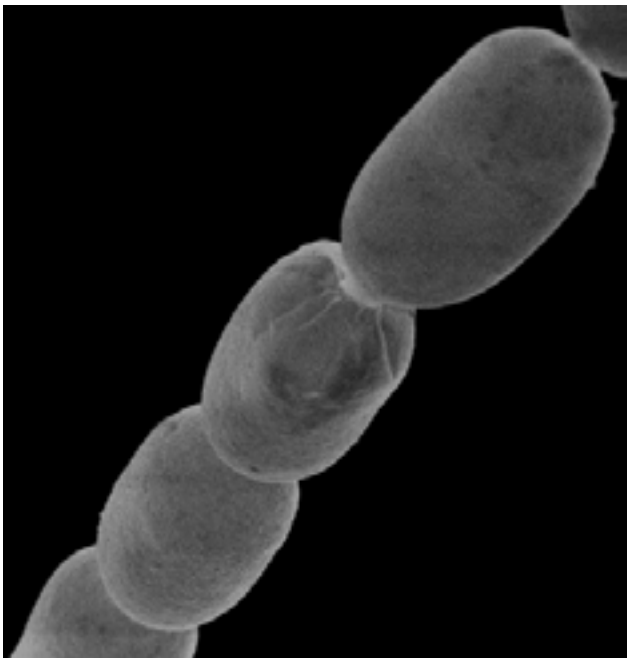
DOBLE ORIGEN ANCESTRAL DEL PERRO

El lobo gris (*Canis lupus*) fue la primera especie en dar lugar a una población doméstica, y se mantuvo muy extendido durante la última Edad de Hielo, cuando muchas otras especies de mamíferos grandes se extinguieron. Poco se sabe, sin embargo, sobre la historia y la posible extinción de las poblaciones de lobos del pasado o cuándo y dónde vivieron los progenitores lobos del linaje actual de perros (*Canis familiaris*). **Anders Bergström, David W. G. Stanton, Ulrike H. Taron**, del *Ancient Genomics Laboratory, The Francis Crick Institute* de London, analizaron 72 genomas de lobos antiguos que abarcan los últimos 100 000 años de Europa, Siberia y América del Norte. Encontraron que las poblaciones de lobos estaban altamente conectadas a lo largo del Pleistoceno Tardío, con niveles de diferenciación un orden de magnitud más bajo de lo que son hoy. Esta conectividad poblacional permitió detectar la selección natural a través de las series temporales, incluida la fijación rápida de mutaciones en el gen IFT88 hace 40 000-30 000 años. Los perros están en general más estrechamente relacionados con los lobos antiguos del este de Eurasia que con los del oeste de Eurasia, lo que sugiere un proceso de domesticación en el este. Sin embargo, los perros en el Cercano Oriente y África derivan hasta la mitad de su ascendencia de una población distinta relacionada con los lobos modernos del suroeste de Eurasia, lo que refleja un proceso de domesticación independiente o una mezcla de lobos locales. Ninguno de los genomas de lobos antiguos analizados es una coincidencia directa con ninguno de estos ancestros de perros, lo que significa que las poblaciones progenitoras exactas aún no se han localizado.

Bergström, A., Stanton, D.W.G., Taron, U.H. et al. Grey wolf genomic history reveals a dual ancestry of dogs. *Nature* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04824-9>.

LA BACTERIA MÁS GRANDE JAMÁS VISTA

Una bacteria recién descubierta, ***Thiomargarita magnifica***, desafía la definición de un microorganismo: su célula única similar a un filamento mide hasta un centímetro de largo. *T. magnifica* alcanza un tamaño sin precedentes al tener características celulares únicas: dos sacos de membrana. Uno está lleno de su material genético; el otro, que es mucho más grande, ayuda a mantener su contenido celular presionado contra su pared celular externa para que las moléculas esenciales puedan difundirse dentro y fuera. Los investigadores han denominado a estos sacos "pepinos", inspirados en las pepitas de la fruta, y señalan que difuminan la línea entre los procariotas unicelulares y los eucariotas (el grupo que incluye a los humanos), que empaquetan su ADN en un núcleo.



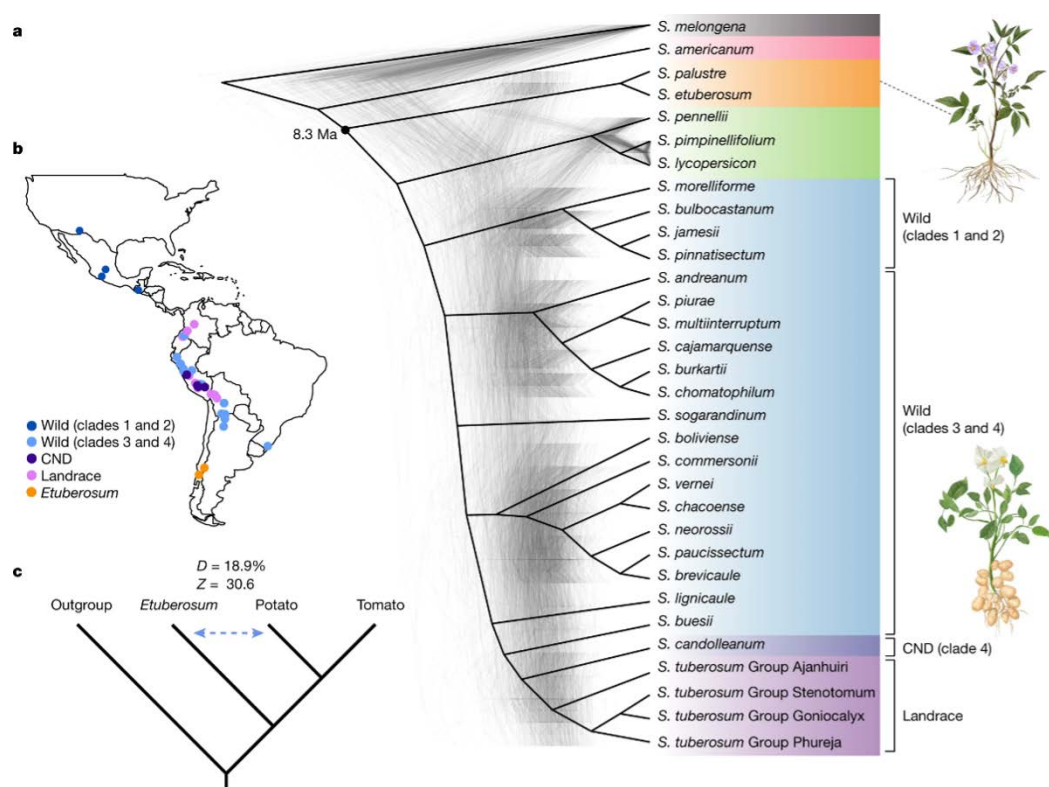
Las células filamentosas de *Thiomargarita magnifica* tienen una organización interna más compleja que las bacterias típicas.

Fuente: Olivier Gros/Lawrence Berkeley National Laboratory.

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01757-1>.

EL GENOMA DE LA PATATA

La patata (*Solanum tuberosum* L.) es el cultivo alimentario no cereal más importante del mundo, y la gran mayoría de las plantaciones cultivadas comercialmente son tetraploides altamente heterocigotos. Los avances en el mejoramiento híbrido diploide basado en semillas verdaderas tienen el potencial de revolucionar el futuro mejoramiento y producción de patata. Hasta ahora, relativamente pocos estudios han examinado la evolución del genoma y la diversidad de las patatas autóctonas silvestres y cultivadas, lo que limita la aplicación de su diversidad en la cría de patatas. **Dié Tang** y colegas del *Shenzhen Branch, Guangdong Laboratory of Lingnan Modern Agriculture, Genome Analysis Laboratory of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Agricultural Genomics Institute at Shenzhen, Chinese Academy of Agricultural Sciences*, en Shenzhen, China, bajo la Dirección de **Sanwen Huang** ensamblaron 44 genomas de patata diploide de alta calidad de 24 accesos silvestres y 20 cultivadas que son representativas de la sección *Solanum Petota*, el clado portador de tubérculos, así como 2 genomas de la sección vecina, *Etuberosum*. La extensa discordancia de las relaciones filogenómicas sugiere la complejidad de la evolución de la patata. Los investigadores chinos encontraron que el genoma de la patata amplió sustancialmente su repertorio de genes de resistencia a las enfermedades en comparación con los cultivos solanáceos propagados por semillas estrechamente relacionados, lo que indica el efecto de las estrategias de propagación basadas en tubérculos en la evolución del genoma de la patata. También descubrieron un factor de transcripción que determina la identidad del tubérculo e interactúa con la señal inductiva de tuberización móvil SP6A. Así mismo, identificaron 561 433 variantes estructurales de alta confianza y construyeron un mapa de grandes inversiones, que proporciona información para mejorar las líneas endogámicas y evitar el arrastre potencial de enlace, como lo ejemplifica una inversión de 5.8 Mb que se asocia con el contenido de carotenoides en tubérculos. Este estudio acelerará el mejoramiento híbrido de la patata y enriquecerá nuestra comprensión de la evolución y la biología de la patata como un cultivo alimentario básico global.



Distribución geográfica y filogenia del género *Solanum*.

Tang, D., Jia, Y., Zhang, J. et al. Genome evolution and diversity of wild and cultivated potatoes. *Nature* 606, 535-541 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04822-x>.

ÉTICA EN BIOTECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS

En enero entró en vigor la Ley Nacional de Divulgación de Alimentos de Bioingeniería (NBFDL), que requiere que todos los fabricantes de alimentos de los Estados Unidos divulguen si sus productos contienen ingredientes de bioingeniería. Sin embargo, la ley es objeto de debate, y los críticos argumentan que inhibe en lugar de aumentar la transparencia en torno al uso de la biotecnología en los alimentos. Dada la importancia de la industria agrobiotecnológica, la administración Biden-Harris debería desarrollar una comisión asesora de biotecnología agrícola dedicada a la deliberación inclusiva sobre ética y gobernanza en biotecnología agrícola y alimentaria.

La NBFDL es consistente con la regla sostenible, ecológica, uniforme, responsable, eficiente (SECURE) del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA), que exime de la regulación a muchos rasgos de cultivos editados genéticamente y permite a las empresas autorregularse. Del mismo modo, la NBFDL otorga exenciones del etiquetado para alimentos procesados con porcentajes de trazas (<5%) de material genético y permite la divulgación a través de códigos QR en lugar de a través de un símbolo claramente identificable que se puede leer directamente en un paquete.

Estados Unidos ha nombrado una comisión de bioética en el pasado, pero no se ha formado ninguna comisión desde 2017. La urgencia de restablecer la comisión ha sido destacada por la presidenta de la Academia Nacional de Ciencias, **Marcia McNutt**, y el presidente de la Academia Nacional de Medicina, **Victor J. Dzau**. La necesidad de una comisión que aborde la ética en salud pública, biomedicina y ciencia del clima indica que también deberíamos crear comisiones de bioética para otras áreas, incluida la biotecnología agrícola.

Las comisiones centradas en la bioética agrícola nunca han existido en los Estados Unidos, pero se han desarrollado con éxito en otros lugares. La Junta Asesora de Biotecnología de Noruega ha recomendado un marco normativo prospectivo para el uso de organismos modificados genéticamente y la edición de genes en la agricultura sobre la base de una amplia consulta pública. El *Nuffield Council on Bioethics* del Reino Unido, un foro independiente financiado por el Consejo de Investigación Médica y el *Wellcome Trust*, ha publicado una serie de informes sobre las cuestiones sociales y éticas relacionadas con la edición del genoma y la cría de animales de granja, ha suscitado respuestas públicas a los cambios de regulación propuestos y ha facilitado diálogos públicos sobre la edición del genoma en animales de granja.

Kendig C. et al. Biotechnology ethics for food and agriculture. *SCIENCE*, 16 Jun 2022, Vol 376, Issue 6599, pp. 1279-1280. DOI: 10.1126/science.add1403.

05

VOCES



MI ABUELO

MARISA ÁVILA SEGADO

Con sus largos tirantes, el chaleco desgastado, un sombrero marrón y zapatillas negras, así es como lo recuerdo.

Me acompañaba al colegio, durante el trayecto me enseñaba a interpretar las manecillas de su viejo reloj de bolsillo. ¡Qué ilusión me hacía con su empeño de que aprendiera a reconocer el significado de las horas en aquella resplandeciente esfera!

Era muy inteligente, me contaba que de pequeño, mientras cuidaba las ovejas en el campo, aprendió a leer y a escribir, nunca tuvo un maestro.

Conocía todas las reglas de ortografía, no se equivocaba nunca cuando escribía con su limpia pluma.

Le admiraba mucho y pensaba:

- ¡Qué abuelo tan listo tengo!

Hablaba del tiempo, sabía cuándo iba a llover o hacer viento, solo mirando el color de las nubes. ¡Eso para mí era magia pura!

Me llevaba al parque, me enseñó a bailar el trompo, jugar con los petos. Intuía que con mis amigas no podía hacerlo, estaba prohibido, eran juegos de niños. Por las tardes, antes de ir a la escuela, hacíamos competiciones con unos aros de colores que colábamos en un cono y como siempre ganaba me daba como premio una peseta que gastaba en chucherías.

Mi primer barquito de papel, lo hice gracias a él y a su gran paciencia. Era muy habilidoso y yo orgullosa de ver con qué afán y maestría me lo explicaba todo.

Recuerdo que una mañana al despertar insistente lo llamaba, presuroso se sentaba a los pies de mi cama. Escuchaba atentamente el sueño que había tenido.

- ¡Abuelo anoche soñé que me regalabas una bicicleta!

Yo le abracé, se empañaron sus ojos. Al día siguiente, mis amigas aceleradas, me decían:

- Marisa ve corriendo a tu casa, tu abuelo tiene una sorpresa para ti. Entré en su habitación con el corazón acelerado, abrí nerviosa el gran paquete, era una preciosa bicicleta.

Mi sueño se había realizado.

- ¡Gracias abuelo por tan maravilloso regalo!

Contaba en las noches de verano que unos grillos zapateros ocultos entre las macetas del patio, se encargaban de arreglar los zapatos rotos. Me lo creí, decidida reunir todas las sandalias estropeadas, las llevé junto a las plantas. Ilusionada pensé que las arreglarían. Hasta que cansada de tanto esperar le dije a mi abuelo:

- ¿Por qué me has engañado? Los grillos no han arreglado mis sandalias.

Enfadada, observé cómo se reía, era la primera vez que mi abuelo mentía. ¿Cómo pudo inventarse esa historia? ¡Qué inocencia la mía!

En la escuela, mis amigas me contaron que si le sacaba punta a todos mis lápices de colores, de sus virutas nacerían bellas mariposas. Obediente, utilicé el sacapuntas hasta dejarlos muy pequeños, los esparcí en un papel y los coloqué en el suelo del patio. Paciente esperé ilusionada a que nacieran los multicolores insectos. A la salida del colegio corría disparada hacia el patio de mi casa, viendo con tristeza que no nacía nada.

¡Cuánta inocencia albergaba mi pequeña alma de niña!

Cada vez que me acercaba a la puerta del dormitorio, sentía unas manos invisibles sujetando mi espalda para que no entrara.

Quería explicarle a mi abuelo lo que pasaba, pero temía que no me creyera y se burlara.

Pasaron los años, dormía en una enorme cama abrazada a la muñeca de trapo, rodeada de todos los cuentos que tenía.

De madrugada desperté sobresaltada por un tremendo ruido, seguía en la cama y alrededor de mis pies cayeron grandes piedras y montones de arena sobre mi cabeza, se había desplomado medio techo.

Mis abuelos, asustados me colmaron de abrazos y besos.

Lloraban y a sus gritos de socorro acudieron los vecinos. Todos comentaron que era milagroso el que yo siguiera con vida.

"Los milagros existen aunque no lo creamos. Gracias a mis abuelos, fueron mis segundos padres, alegraron mi infancia y dónde quiera que estén, siguen vivos en mi alma".

HORACIO ABUNDIO MELIÈS (II)

MIGUEL NIETO

Por su parte, ya con mando en plaza, Horacio Abundio Meliès sumó remedios que otros reconocieron insuperables. ¿A quién se le ocurrió sonarizar el impacto del cohete en el ojo de la luna de Verne aporreando un barreño de matanza? ¿A quién, eh? Meliès abría los ataúdes de Drácula –nada de goznes– con una herrumbrosa lata de sardinas, de las de medio kilo (apestaban; encima más verosimilitud). Nunca hubo tanto despliegue de portento en un cine: vientos huracanados con el fuelle de una fragua, el ‘tic, tac’ de los relojes marcado por un metrónomo gigante, una vagoneta minera a modo de cencerro para los puñetazos de King Kong, el ruido del mar engrandecido con una rueca de madera rellena de tuercas y tartas de sirope de arce para –“chof, chof”– simular el suave trote de unicornios. El frasco del jarabe lo reservaba para las pelis de marcianos. Los extraterrestres siempre eran marcianos, vinieran de donde vinieran, y con malas intenciones; para las buenas ya había ángeles y querubines como mandaba la santa, apostólica y romana. Cuando el platillo volante destazaba la compuerta metía el bote oxidado en una escupidera tamaño reina madre y lo chirriaba despacio. La gente se cagaba de miedo. Y es que sonaba terrorífico porque, además, amplificaba el sonido con cúpulas de pagoda india como altoparlantes. Colosales, se las agenció al fakir del circo, ascendido a los cielos del Punjab un aciago día de tragasables que terminó en insospechado harakiri. Toda una gesta. La del amplificador budista, no la del fakir.

Horacio ya era una celebridad cuando el cine se hizo industria y los espectadores empezaron a comer pipas. Aunque el negocio fuera suyo, mantuvo la costumbre –por anarquista y subversiva, a lo Einsenstein– de que la recaudación de la última taquilla de cada estreno fuera para los Explicas, imprescindibles y mimados hasta el punto de que alguno se eligió por votación popular. El cinematógrafo competía con el fútbol y la autoridad pensó que aquel invento del diablo tenía que controlarse. A beneficio propio, como era costumbre en una España trufada de caciques, bandoleros, meapilas y desheredados de la tierra. Ateos estos últimos, por supuesto. Antes del largometraje, un obligado noticiario, casi siempre con las mentiras de la guerra (cualquier guerra); un documental, casi siempre de fieras, a ser posible que no salieran en el circo, y después un corto de risas, casi seguro con las descacharrantes persecuciones de los guardias de la Keystone. Si no llegaban bobinas nuevas, se repetía programa. Daba igual, el público seguía atónito y suspenso. A ratos, disperso.

Horacio Mèlies, que mantenía como Heráclito que nunca te bañas dos veces en la misma película, acuñó el concepto filosófico de Temperatura Kinésica. No tenía nada que ver con el calor de muchedumbre bajo aquel toldo de guerra colonial. Se trataba de la ciencia de medir la emoción del público, crucial para orquestar la representación. Horacio se doctoró como ‘Termostestador’ (título de su invención, ¿de qué se asombran?). Dosificaba tono, volumen, efectos, argucias y charlatanería en función de la reacción de los bombines y canotiers que pugnaban por el dominio aéreo del teatro. A veces los pelicularos superaban las extravagancias de las películas.

Hubo labriegos que no se querían perder las procaces bañistas de Sennet pero con sus gallinas, no se las robaran fuera. Había que hacerles hueco a las jaulas, aunque relegados al fondo. Ya imaginan de dónde salió lo de público de gallinero. Los días de western se permitían mulas y el encantador de serpientes, perdido cinéfilo, acunaba sus cobras en el gabán para que estuvieran calentitas. El cine no hacía distinciones de clases. Todos se arrascaron como monos cuando, en un sonado incidente que salió hasta en los papeles, al amaestrador de pulgas se le rompió la caja de cerillas donde guardaba un regimiento. No faltaban tampoco los improvisados concursos de cuescos y de lanzamiento de huesos de aceituna. Ganaba quien acertara en el ojo del malo, que facilitaba la tarea montando un caballo lentísimo. De los cuescos, no hay palmarés.

Estos lances no salían en los papeles, pero una noche se les murió un conde. Una tormenta de pedrisco refugió en masa en el cine, que echaba una del doctor Mabuse. Una de tantas. El conde, renombrado y con blasón, tenía platea fija. De distinguido porte, nunca se descubría. Esa noche, cuando el haz del proyector granizaba los créditos, en la sala sólo quedó un frac con chistera. Tieso, con las mangas apoyadas en un bastón de carey. Ni los carabineros ni el juez aclararon de qué murió. Hubo apuestas y maledicencias: que si de un susto morrocotudo o de lo mala que era la película, pero nunca se supo. Murnau, que decía Horacio que aprieta pero no ahoga, compensó tamaña desgracia con el feliz parto de doña Gertrudis en plena carrera de cuádrigas del Ben Hur de Ramón Novarro. Mal fario desterrado y vuelta a los llenos a reventar.

Pasó el tiempo, pero cuando Abundio se convenció de que Horacio Meliès no imitaría más el grito de Tarzán, que sublimaba con una tuba tirolesa -dónde va a parar con el del Weismuller ése-, y que al Frankenstein, el hombre que hizo monstruo a Boris Karlov, le pondrían voz, lo dio todo por perdido. Y así fue, el cine mutó en simple paso de aduana donde se pagaba peaje, te levantaban el cordón de respeto y en compañía de extraños te sumías en la función. Paradójico: con el sonoro se hizo el silencio porque el público enmudeció. Ya no había bullas, ni hurras, ni abucheos en la sala. Tampoco comentarios del Explicador. La grandilocuencia de la banda sonora lo ensordecía todo. Con los años, el rito se convirtió en rutina. El cine ya no era la música hecha luz. La retirada de los pedigüeños de ilusiones fue gradual. Conforme el cierre se hacía inevitable, Horacio montaba el andamiaje de la venganza que no fue, del desquite que no supo, ni pudo.

Horacio eligió una cinta apropiada: 'Sopa de Ganso'. Iba a retrotraerla a la esencia. Muda pero no sorda. Se pasó años mutilando la banda sonora para reivindicarse con una función colosal, con decorados más ostentosos que los de Cecil, el de las millas, y una pompa napoleónica a lo Gance. Remataría con la quema ritual del copión y el descubrimiento de una placa al único cómico que desdeñó el canto de sirenas del sonoro: Harpo, el mudito. Pero la escena del camarote se le atragantó: no había forma de replicar su bocina pidiendo huevos duros. Hasta tres. Y uno de oca. Su cruzada para liberar la magia secuestrada del cinematógrafo se desplomó como el propio camarote. El oficio de Explica estaba muerto y bien sepultado entre manicuras, ayudantes de plomero, barman y una cena que se servía por el techo, "el único sitio no ocupado", según Groucho. Un diálogo tan perfecto que era imposible cercenarlo.

Abundio perdió peso y el seso. Hasta intuyó su propio desvarío el día que Buster Keaton le guiñó el ojo desde un fotograma como si lo conociera de toda la vida. Gracias a que sus amigos encontraron a la trapezista del circo, que tenía una hermana monja, pudieron retirarlo a un convento cerca del pueblo donde había nacido como Abundio. No se acordaba, claro. Solo consintió enclaustrarse tras jurarle la pandilla

por lo más sagrado, mano en el guión del 'Nacimiento de una Nación', que montarían su memorial. Le dieron sus cachivaches para que se entretuviera y, desde la silla de ruedas que manejaba como un Ford T pasado de manivela impartía órdenes a las que monjas y celadores respondían con una sonrisa inocua.

Murió, según el matasanos, de una intoxicación por cloruro de plata. De tanto repasar con salivilla los rebordes y las junturas, de tanto chupar el pincel con el que retocaba los desconchones más severos de la película, acabó como un Nosferatu cualquiera. La misma esencia del cine, las bobinas, el montaje, se lo llevaron por delante cuando Lugosi engrasaba colmillos. El cine, "el viaje de los que no podían tomar el tren", de los que reían a buche lleno cuando, allá por 1895, le pisaron la manguera al jardinero, terminó para Abundio. Y para Horacio Méliès, que pasaba absorto el tiempo mirando los huevos pasados por agua -que no duros, por prescripción médica- que reclamaba como cena. Junto a la chimenea, lanzaba su grito de guerra: "Que sean tres, y uno de oca". Nunca comía ninguno, así que las monjas los retiraban salvo el de oca, uno de madera para zurcir medias. Horacio Abundio Méliès dedicaba el resto de la noche, de todas las noches encadenadas como en un travelling sin fin, a explicarle al futuro ganso la película de su vida. Por aquel entonces en su cine echaban sesión doble de 'Amanecer', de Murnau. En versión tan original, que parecía que lloviera todo el tiempo. Por desgracia, ningún Explica excusaba el chaparrón por el deterioro de la bobina, miles de veces proyectada.

05

DISTINCIONES



DR. RAMÓN CACABELOS: DOCTOR HONORIS CAUSA POR LA UNIVERSIDAD CONTINENTAL DE PERÚ

En un solemne acto celebrado en la sede de la Universidad Continental de Perú en Lima el 9 de junio, el Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica y Presidente de EuroEspes, fue nombrado Doctor Honoris Causa por esta prestigiosa universidad.

El acto estuvo presidido por el Excelentísimo Sr. Rector Magnífico de la Universidad Continental, D. Esaú Tiberio Caro de Mesa, acompañado por el Vice-Rector de Investigación, el Dr. Walter Curioso, en presencia de un nutrido grupo de autoridades académicas.

La lectura de la Resolución Legal por la cual se le concedía al Dr. Cacabelos la distinción de Doctor Honoris Causa estuvo a cargo de la Secretaria General de la Universidad, Dña. Claudia Baldramina García Dextre.

En el mismo acto se otorgó al Dr. Cacabelos la Medalla Universitaria Continental.

En el transcurso del acto, el Dr. Ramón Cacabelos impartió una conferencia titulada "La medicina genómica como instrumento predictivo para optimizar la salud de las personas", tras la cual intervino el Vice-Rector de Investigación, Dr. Walter Curioso, y cerró la ceremonia el Rector de la Universidad Continental.



El Dr. Ramón Cacabelos (centro) mostrando el Diploma que acredita su nombramiento como Doctor Honoris Causa por la Universidad Continental de Perú, entre el Dr. Walter Curioso, Vice-Rector de Investigación (izquierda) y el Rector D. Esaú Tiberio Cario de Mesa (derecha).



El Dr. Ramón Cacabelos en un momento de la alocución dirigida a la audiencia tras habersele concedido la distinción de Doctor Honoris Causa por la Universidad Continental de Perú.



El Vice-Presidente de la Universidad Continental, D. José Barrios Ipenza y el Dr. Ramón Cacabelos, tras habersele concedido la distinción de Doctor Honoris Causa.

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, Nebrija 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.

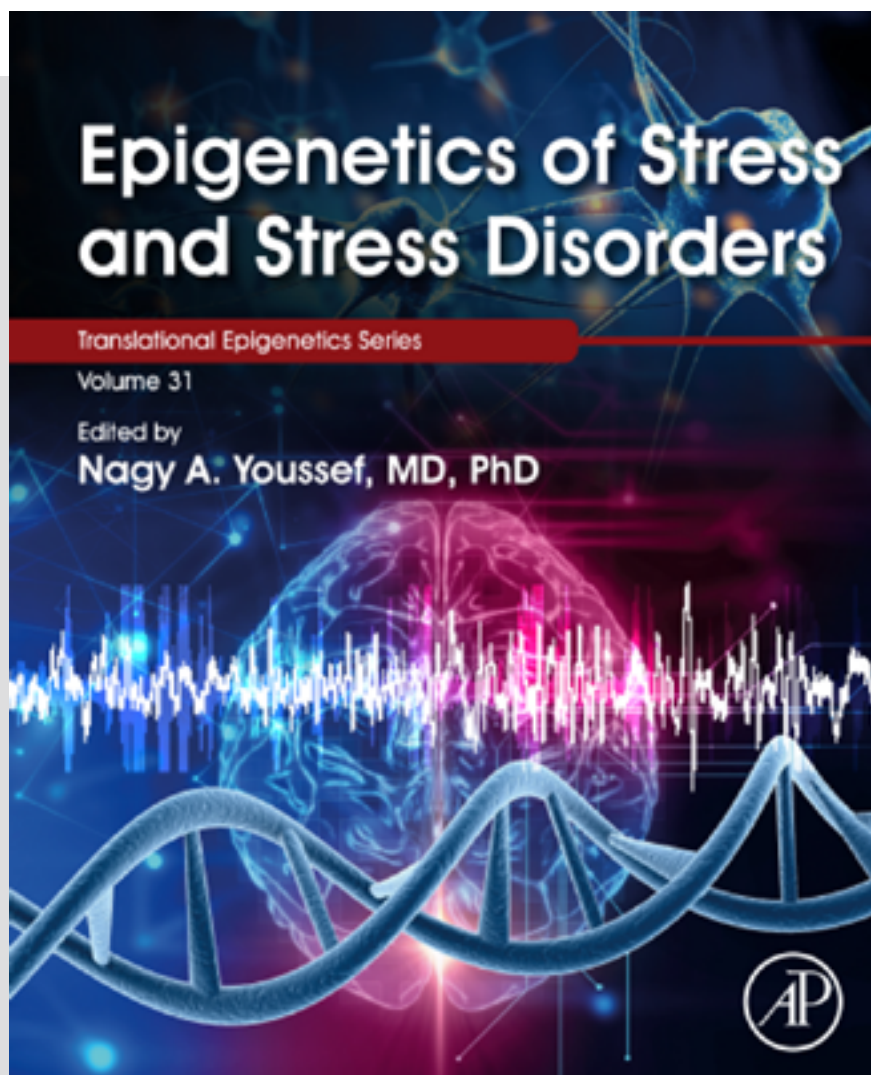
Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's disease. Life 2022; 12, 460. <https://doi.org/10.3390/life120030460>.

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>.

Guerra J , Naidoo V, Cacabelos R. Neurogenic dysphagia: current pharmacogenomic perspectives. J Transl Genet Genom 2022;6:304-21 DOI: 10.20517/jtgg.2022.08.



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).

	Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine Editor-in-Chief: R ISSN (Print): 1875-6621 ISSN (Online): 1875-6913	Editorial Pharmacogenetics for improving efficacy and safety in drug development and for reducing costs in Alzheimer's disease. Author(s): Ramón Cacabelos* DOI: 10.2174/1875662119666220603154831
--	--	---

Alzheimer's Disease Drug Development

Research and Development Ecosystem



Edited by Jeffrey Cummings,
Jefferson Kinney, and Howard Fillit

CAMBRIDGE

Medicine

Cacabelos R. Pharmacogenetics in Alzheimer's disease drug discovery and personalized treatment. En: Alzheimer's Disease Drug Development. Research and Development Ecosystem. Cummings J, Kinney J, Fillit H (Ed).

Cambridge University Press, UK, pp. 404-417 (2022).



International Journal of
Molecular Sciences



**International Journal of
Molecular Sciences has a
new 2021 Impact Factor!**

Impact Factor
6.208

www.mdpi.com/journal/ijms



International Journal of
Molecular Sciences

an Open Access Journal by MDPI



Genomics of Brain Disorders 4.0

Guest Editor
Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline
15 December 2022

mdpi.com/si/117935

Special Issue
Invitation to submit



life

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
3.817

Covered in:
PubMed

New Trends in Pharmaceutical Science

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

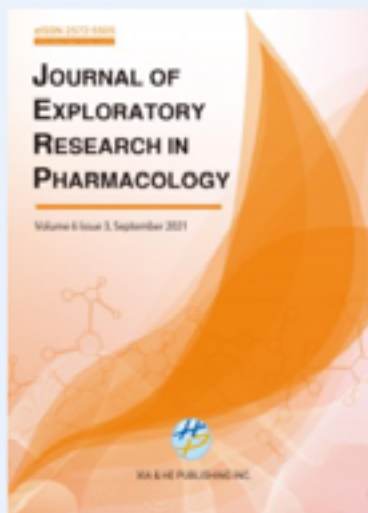
Deadline

26 August 2022

Special Issue

mdpi.com/si/61139

Invitation to submit



eISSN: 2572-5505

Editors-in-Chief :

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

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

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

euroespes health

MYLOGY Smart Pharmacogenetics
www.mylogyp.com

The image shows a woman with grey hair and glasses, wearing a white top and a beige vest, standing with her arms crossed. Behind her are two overlapping digital cards. The top card is dark blue with green and white text and graphics, including a QR code and the MYLOGY logo. The bottom card is similar but partially obscured.



SU IDENTIDAD
FARMACOGÉNICA EN UNA
PLATAFORMA DIGITAL
INTELIGENTE.

MYLOGY
Smart Pharmacogenetics

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

MYLOGY

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

The image shows a single digital card floating against a blue background. The card is dark blue with green and white text and graphics, including a QR code and the MYLOGY logo. The background has a faint, stylized pattern of interconnected circles.

PERFIL FARMACOGENÓMICO

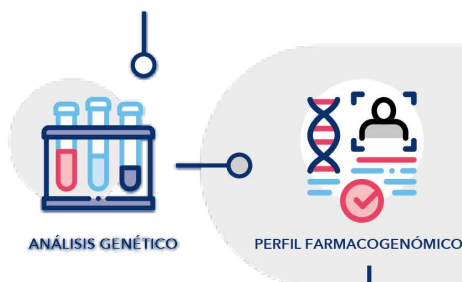


El 25-30% de los pacientes no responden adecuadamente a la dosis recomendada de fármaco. El Perfil Farmacogenómico identifica a esos respondedores anómalos y establece recomendaciones de ajuste de dosis para evitar efectos no deseados.



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.



RECÉN 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
- Psicostimulantes
- 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



- Antihistamínicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Antiglaucoma



PgenP

Perfil Genómico Personal

Genómica y Farmacogenómica



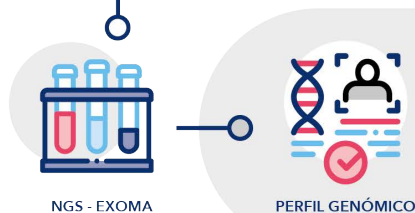
**euroespes
health**

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)



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



PgenP describe la variabilidad de nuestro genoma en tres niveles de riesgo: Personal, Familiar e Indefinido.



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. Vinogran 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