



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

# CONTENIDOS

# 01

#### **Editorial Agosto**

Comunicación interpersonal

La violación de las Leyes de la Herencia de Mendel en su 200 aniversario

Secuencias del Genoma Humano

Tratamiento precoz de la enfermedad de Alzheimer

Órganos humanos modelados en Chips para el estudio de enfermedades, desarrollo de fármacos y tratamiento personalizado

Mecanismos de Memoria Inflamatoria tisular en la salud y en la enfermedad

La pérdida hematopoyética de Cromosoma Y aumenta la mortalidad por fibrosis y fallo cardíaco

La localización nuclear predice anomalías cromosómicas en cáncer

Comparación del Conectoma cerebral entre ratones y humanos

Clasificación del cáncer en base a la repetición de segmentos genómicos (Copy Number Variation)

Movilidad de los Retrotransposones



#### Artículos Divulgativos

 CabyMar® [E-CAB-94011]: Efecto de CabyMar sobre potencia muscular Iván Carrera



#### **Actualidad COVID-19**

- El Genoma condiciona la gravedad de COVID
- Caracterización de propiedades de la variante Ómicron BA.2
- Manifestaciones neurológicas post-vacunas anti-COVID
- Inmunidad limitada por Ómicron y menor agresividad infecciosa
- La infección por Ómicron incrementa la inmunidad Delta
- Muchas incógnitas ocultas tras Ómicron
- Información confusa, lenta e interesada
- Inmunidad cruzada frente a Ómicron
- Resistencia a fármacos antivirales
- ¿A quién se debe vacunar primero?
- Identificación de coronavirus en aguas residuales
- Las vacunas contra el SARS-CoV-2 alteran la menstruación de más del 40% de las mujeres
- Una infección por coronavirus podría evitar otra



#### Brevialia

- Los anti-inflamatorios no esteroideos pueden causar dolor crónico
- El envejecimiento tisular impide la remielinización en la esclerosis múltiple
- La terapia génica protege frente a la neuroinflamación
- Falta de células en el hipocampo de pacientes con Alzheimer que podrían ser esenciales para la reparación de daños
- Subsistemas dopaminérgicos reguladores de función intestinal
- Las histonas protectoras del ADN
- La fragilidad del cromosoma Y masculino

## CONTENIDOS

- Consumo de Alcohol en la población general
- Disociación cognitivo-motora en la recuperación de pacientes con daño cerebral agudo
- Hipotensión ortostática
- Biomarcadores Tau en la enfermedad de Alzheimer
- Plan de Acción Global por la Salud Cerebral
- Avances en el entendimiento de los Trastornos del Sueño y patologías relacionadas
- Epigenómica y transcriptómica de enfermedad renal
- Riesgo de Diabetes en consumidores de inhibidores de la bomba de protones (familia del Omeprazol)
- La Metformina podría proteger frente al cáncer de hígado
- La infertilidad, el aborto espontáneo y la muerte fetal se asocian con un exceso de riesgo de accidente
- Los circuitos del lenguaje son comunes en todas las culturas independientemente del idioma
- Genómica del cáncer de próstata resistente a tratamientos convencionales
- Gonadogénesis: Desarrollo gonadal
- Expansión proteica del Genoma Humano

- Estupideces de Género. Lourdes Mansoul
- Crónicas Marbetarias. Anatomía de un diagnóstico. Miguel Nieto

# **Publicaciones Científicas**

### Sección Promocional

- Próxima Apertura del Centro Médico EuroEspes Health Madrid
- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutracéuticos de Ebiotec

# **EDITORIAL AGOSTO**

# Comunicación interpersonal

La comunicación se rompe cuando lo que dice la lengua y lo que dicen los hechos son mensajes antagónicos

La comunicación es el conductor del vehículo con el que circulamos por el mundo. La sintaxis y la semántica son las ruedas delanteras y traseras; el aspecto y la presencia es carrocería, ornamentación visual; el motor es el pensamiento, el raciocinio, la capacidad intelectual; la gasolina es el conocimiento; el agua y demás fluidos de refrigeración y engrase es la educación. Esa formidable máquina está diseñada para alcanzar logros solo atribuibles a nuestra especie. Lamentablemente, su capacidad real casi nunca coincide con su rendimiento. Todo depende de quien la maneje.

Los calificativos de la comunicación interpersonal son múltiples (natural, espontánea, formal, delicada, insidiosa, cínica, sibilina, ofensiva, cariñosa, técnica, banal, sucia, hiriente, violenta, etc.), pero los modos se reducen a unos pocos, en paralelo a la psicología de las personas. Los modos más comunes son el de la informalidad y el de la obediencia irreflexiva. La gente se comunica para no decir nada o simplemente para dar y recibir órdenes. El siguiente en frecuencia es el modo emocional, donde el amor y los sentimientos convierten la comunicación en un intercambio afectivo. Quizá la mejor comunicación es aquella que usa la razón, la lógica, el sentido común, la educación y la sensibilidad personal para intercambiar mensajes, instruir y facilitar la convivencia. Otro modo de comunicación es el influido por el interés, donde la manipulación y el engaño buscan obtener resultados desde posiciones fijas, no siempre honestas. Otra variante es la comunicación del ejemplo, donde la conducta tiende a ser un vehículo de expresión que deja a la palabra en un segundo plano. Una variante, relativamente frecuente, es la del desengaño y el fracaso, una vez que se han agotado todas las posibilidades de intercambio informativo y recurrimos al silencio como método de comunicación radical.

En un poema escrito en 1862, **Emily Dickinson** expresa: "El habla es un síntoma de afecto y el silencio es la comunicación más perfecta que no escucha nadie". El silencio inoportuno también tiene consecuencias. En una serie de artículos críticos, escritos por **Dostoevsky** en 1895, el autor ruso dice:



RAMÓN CACABELOS M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

"Mucha infelicidad ha llegado al mundo debido al desconcierto y a las cosas que no se han dicho".

La buena comunicación exige un compromiso bilateral, capacidad de escucha y comprensión, y, sobre todo sensibilidad para colocarse en el sitio del que está en frente, diga cosas tiernas o diga verdades que duelen. Como decía Anne Morrow Lindbergh en Gift from the Sea, "La buena comunicación es estimulante como un café negro, que te espabila en el momento pero que también te quita el sueño por la noche". La comunicación ayuda a comprendernos, cuando en el espíritu de los interlocutores hay buena voluntad y un sano interés por mejorar la convivencia y las relaciones interpersonales en el ámbito familiar, laboral o social. En The Moon and Sixpence, W. Somerset Maugham se lamenta con estas palabras: "Buscamos lastimosamente que los demás conozcan los tesoros de nuestro corazón, pero ellos no tienen el poder de aceptarlos, por lo que vamos solos, uno al lado del otro, pero no juntos, incapaces de conocer a los semejantes y siendo desconocidos para ellos". La forma de comunicarnos importa. En The Life of Reason: Reason in Religion, George Santayana dice: "El intento de hablar sin hablar ningún idioma en particular no es más desesperado que el intento de tener una religión que no será una religión en particular".

La comunicación nos permite conocer el alma del interlocutor, más allá de las palabras. La palabra (hablada o escrita) es un peligroso instrumento de comunicación que no todo el mundo sabe usar, pero que -incluso los mudos- pueden hacer uso de ella. La comunicación es un arma de doble filo con la que podemos construir y destruir; es como el cuchillo que a una hora mata al cerdo y a otra corta sabrosos filetes. Ninguna madre responsable suele dejar que su hijo corra por el pasillo con un cuchillo en la mano; sin embargo, muchos van corriendo sin rumbo con el cuchillo de la comunicación en la boca. El mismo cuchillo te puede salvar la vida cuando lo usas para cortar ataduras o te puede matar cuando te lo clavas negligentemente en el corazón por tu imprudencia.

El cuadro de la comunicación es multiestilo. Comunicamos con nuestra imagen, con nuestro olor, con nuestra compostura, con nuestro lenguaje corporal y, sobre todo, con nuestra conducta. Sin comunicación también estamos comunicando. Nuestra persona reúne todos los elementos de la comunicación. En The Conduct of Life, refiriéndose a la conducta, Ralph Waldo Emerson dice: "Cuando los ojos dicen una cosa, y la lengua otra, un hombre experimentado confía más en el lenguaje de los ojos". En otro apartado, titulado Worship, apunta: "Uses el idioma que uses, nunca podrás decir nada más que lo que eres". Un proverbio indostaní sostiene que "el entumecimiento en los ojos de los animales es más conmovedor que el habla de los hombres, pero el entumecimiento en el habla de los hombres es más agonizante que los ojos de los animales".

La mejor comunicación es la que se hace con el ejemplo. El testimonio es una forma de comunicación muda, con más peso que cualquier expresión verbal. También es la más difícil de entender, cuando no se acompaña de razonamientos explicativos ante mentes insensibles o ignorantes; y, en cualquier caso, es la más difícil de seguir, sin debate posible.

Hablar por boca de otros es una comunicación muy defectuosa y sesgada que suele conducir a la desconsideración y al desastre, aparte de reflejar una pobre personalidad y una nefasta objetividad. Toda visión unilateral es insuficiente para emitir un iuicio: quien lo hace no tiene interés en la verdad ni es amante de la ecuanimidad: ni merecedor de respeto.

Una idea o un pensamiento pueden comunicarse de muchas maneras, pero cada persona requiere una forma específica de comunicación. El mismo mensaje no vale para todos. Cada cual lo interpreta de forma diferente. Chuang Tzu, dice en un texto chino del siglo IV a.C. titulado Autum Floods, en traducción de Herbert A. Giles: "No se puede hablar del Océano a la rana que vive en un charco -una criatura de entorno muy estrecho. No se puede hablar de hielo a un insecto de verano -una criatura estival". En sus Elective Affinities. Goethe escribe: "Nadie debería hablar mucho en sociedad, si solo supiera con qué frecuencia malinterpreta a los demás". Abundando en la interpretación de los mensajes, William Hazlitt afirma en The Plain Speaker: "Para pensar con justicia, debemos entender lo que significan los demás; para conocer el valor de nuestros pensamientos, debemos probar su efecto en otras mentes".

El cínico es un gran manipulador del mensaje; hábil en comunicación y silencios sibilinos; diestro en el manejo de cortinas de humo verbales para que nadie descubra su falsedad. Es un genio de la unilateralidad de pensamiento; es un chantajista que usa la comunicación como amenaza para imponer criterios asimétricos. La comunicación tóxica del cínico es un veneno en pequeñas dosis con efecto acumulativo en el tiempo, cuya finalidad es la parálisis y la rendición al capricho de sus intenciones ególatras.

La comunicación en medicina es esencial para que el paciente se exprese con libertad, para que entienda la naturaleza de su dolencia y para que sepa manejarla de la mejor forma posible, siguiendo correctamente las pautas que dicte su médico. No tiene razón Jean-Paul Sartre en What is Literature, en traducción de Bernard Frechtman, cuando se atreve a decir con su habitual dogmatismo moralizante de izquierdas: "Desconfío de lo incomunicable; es la fuente de toda violencia". La realidad es justo al revés. En medicina y en la vida hay que saber callar muchas cosas comunicables para evitar el disgusto, el dolor innecesario y la violencia. Ante lo irremediable, hace menos daño un silencio terapéutico que un hiriente "ya te lo había dicho".

La precisión semántica es importante para no dar pie a la distracción cuando hay ruido de fondo; pues ya **Séneca** le decía a Lucilius: "La voz articulada distrae más que el mero ruido"; y en *Lanterns and Lances*, **James Thurber** no puede ser más claro: "La precisión en la comunicación es importante, más importante que nunca, en nuestra era de equilibrios inestables, donde una palabra falsa o mal entendida puede crear tanto desastre como un acto repentino e irreflexivo".

La comunicación es un privilegio eminentemente humano. Todo ser vivo tiene capacidad para comunicarse de diversas formas; pero solo el ser humano posee la magia del lenguaje, que le permite manifestar lo que piensa, hacerse entender, ayudar a otros a encontrar el camino correcto y pararle los pies a quienes se han pasado de frenada. La comunicación es una necesidad y toda necesidad satisfecha da placer, iqual que toda deprivación frustra. En el apartado dedicado a la vanidad, Michel de Montaigne dice en sus Essays: "No hay placer para mí sin comunicación: no hay nada que me duela tanto como, cuando un pensamiento espléndido viene a mi mente, no tener a nadie con quien compartirlo". Montaigne llegó a entender con los años que, cuando lo que

te rodea es mediocre, es preferible el silencio a la descarga verbal que se lleva el viento.

La verdadera comunicación solo es posible cuando dos quieren entenderse. De lo contrario, lo más expresivo es el silencio. La virtud de saber callar es un arte en la comunicación. Aún así, entre la comunicación y el silencio hay una pared que las une; y las mismas barreras que alimentan la incomunicación pueden convertirse en puentes de unión entre dos voluntades separadas. Pero eso solo es posible con inteligencia, buena voluntad, honradez y respeto; adornos poco comunes en el currículum moral de una misma persona.



# LA VIOLACIÓN DE LAS LEYES DE LA HERENCIA DE **MENDEL EN SU 200 ANIVERSARIO**

El descubrimiento en la ciencia a menudo es impulsado más por excepciones que por reglas. En el campo de la genética, las "reglas" básicas a menudo se enseñan enforma de las leyes de herencia de Mendel, resucitadas por Bateson y otros en la primera década del siglo XX. Formalmente, estas leyes se dan como la "ley de dominancia", la "ley de segregación" y la "ley de surtido independiente", que son en última instancia componentes de una suposición subyacente de herencia diploide de partículas. Ahora reconocemos que estas leyes son manifestaciones de la formación de gametos a través de la meiosis y la herencia de variantes alélicas en loci autosómicos. Aunque estas leyes se desarrollaron en ausencia de cualquier comprensión de su base causal, sin embargo, se mantienen (al menos en términos generales) de manera bastante amplia. En consecuencia, proporcionaron una base clave para el desarrollo del campo de la genética durante gran parte del siglo XX. Sin embargo, las últimas décadas han visto una explosión en los descubrimientos que violan incluso las amplias reglas de la herencia cuasi mendeliana, lo que ha impulsado el campo de la genética a pasos agigantados. Cuanto más aprendemos, más nos damos cuenta de que estas "excepciones" pueden desempeñar un papel clave en la configuración de los patrones de herencia y pueden tener un impacto importante en los procesos evolutivos. Por lo tanto, si bien el cliché puede ser que las excepciones prueban la regla, cuando se trata de herencia, se está volviendo obvio que las excepciones complementan la regla y que, juntas, las reglas y sus excepciones se combinan para formar un marco unificado para comprender la base de la variación en la naturaleza.

Las violaciones de las leyes de Mendel pueden denominarse genéricamente "herencia mendeliana". Sin embargo, desde esa perspectiva amplia, casi todos los sistemas de herencia mostrarían una herencia no mendeliana (al menos hasta cierto punto). Para mantener exactamente, las leyes de Mendel imponen requisitos estrictos: un locus tiene que contener dos variantes alélicas que tengan efectos discretos sobre rasgos categóricos (o al menos discretos y contables), y deben mostrar un dominio completo. Estas condiciones estrictas rara vez se cumplen en sistemas reales, tanto porque los efectos alélicos no se adhieren a la estricta ley de dominancia como porque muchos rasgos de interés muestran una variación continua. Mendel reconoció muchas de las excepciones relacionadas con los efectos de los alelos, como la presencia de dominancia incompleta, pleiotropía y epistasis, y Fisher en 1918 reconcilió la suposición de herencia mendeliana con la variación continua. Por lo tanto, desde esta perspectiva, una gran variedad de escenarios que muestran la herencia no mendeliana son en realidad consistentes con la base conceptual de la perspectiva de Mendel basada en la herencia elemental. Por lo tanto, es fuera de este espacio de herencia cuasi mendeliano (es decir, escenarios que no desafían la base lógica subyacente a las leyes) que el campo realmente ha estado impulsando nuestra comprensión de la genética. Al profundizar en este ámbito, el campo se ha esforzado por capturar, caracterizar y diseccionar la amplia gama de mecanismos y fenómenos de herencia que juntos determinan los patrones de herencia. Esta es una continuación directa del trabajo que Mendel contribuyó a comprender la base de la variación natural, que persiste como uno de los problemas fundamentales en genética. Además, Mendel se interesó en los escritos de Darwin y se interesó en procesos evolutivos como la hibridación y cómo el barajado de rasgos de una generación a la siguiente crea diversidad en un marco de tiempo evolutivo a largo plazo.

Hay una variedad diversa de fenómenos que pueden conducir a violaciones de la herencia cuasi mendeliana. Los escenarios más simples se basan esencialmente en el propio reconocimiento de Mendel de que puede haber fenómenos que compliquen la relación genotipo-fenotipo. Además de los fenómenos reconocidos por Mendel (epistasis, pleiotropía y dominancia incompleta), el desequilibrio de enlace puede conducir a la violación de la ley del surtido independiente. Esta posibilidad fue reconocida poco después del "redescubrimiento" de la obra de Mendel y se reconcilia fácilmente con su concepción de la herencia, como mostraron Bateson et al. en 1905 y Morgan en 1911. Sin embargo, otros fenómenos, como los efectos genéticos maternos, donde los genes expresados en la madre afectan la expresión de rasgos en la descendencia, pueden surgir de lo que son esencialmente factores mendelianos, pero conducen a una conexión indirecta entre el genotipo y el fenotipo. El reconocimiento del potencial de tales conexiones indirectas entre el genotipo y el fenotipo ha provocado una serie de investigaciones que han demostrado que esto puede ser un componente importante de la herencia. También hay una serie de escenarios en los que el ADN se hereda, pero no es autosómico (o incluso nuclear), lo que generalmente conducirá a una excepción a las leyes de Mendel, pero aún se ajusta al proceso subyacente en el que las diferencias alélicas determinan las diferencias fenotípicas. Esto incluye los cromosomas sexuales, herencia citoplasmática, y otros factores extracromosómicos.

La meiosis es el proceso fundamental subyacente a la genética mendeliana, ya que las transacciones cromosómicas que ocurren durante la meiosis permiten las leyes mendelianas de segregación y de surtido independiente. Si bien la meiosis conduce a la formación de gametos en especies sexuales, no requiere sexos separados. En consecuencia, debido a que Mendel basó su trabajo en los guisantes de jardín (Pisum sativum), que son hermafroditas, sus leyes de herencia no reconocieron el papel potencial de la herencia limitada por sexo o vinculada al sexo. Sin embargo, en muchos eucariotas multicelulares, el sexo está determinado por la presencia de cromosomas sexuales, creando

la oportunidad de una herencia ligada al sexo, que, si bien viola las leyes mendelianas, proporciona una extensión simple de los principios de la herencia mendeliana. En general, un sexo es homogamético (por ejemplo, cromosomas XX en mamíferos hembras o cromosomas ZZ en aves macho), mientras que el sexo opuesto es heterogamético (por ejemplo, cromosomas XY en mamíferos machos y cromosomas WZ en aves hembras). Durante la meiosis, los autosomas homólogos se emparejan y recombinan, lo que posteriormente permite su correcta segregación. Los cromosomas sexuales homomórficos (XX, ZZ) se comportan como autosomas, ya que son homólogos entre sí (y por lo tanto pueden seguir esencialmente los principios de la herencia mendeliana). Sin embargo, el requisito previo del emparejamiento homólogo y la recombinación para una segregación precisa crea un problema importante con los cromosomas sexuales heteromórficos (XY, WZ), ya que no son homólogos entre sí. Aunque los cromosomas X e Y en los mamíferos a menudo albergan regiones pseudoautosómicas en sus respectivas puntas que permiten el emparejamiento y la recombinación, y ayudan en su segregación, se superponen muy poco en su contenido genético, lo que permite la herencia ligada al sexo. La divergencia evolutiva de los cromosomas sexuales heteromórficos puede generarpresiones de selección (por ejemplo, através de la degeneración del cromosoma limitado por sexo y la probabilidad de pérdida de cromosomas sexuales) que interactúan con las propiedades de la meiosis (por ejemplo, la tasa de recombinación y los procesos que permiten el emparejamiento meiótico de cromosomas sexuales) para dar forma a patrones taxonómicos amplios de evolución de los cromosomas sexuales. Mendel estudió una especie de planta sin sexos separados (que es la norma abrumadora en las plantas diploides). Aunque los cromosomas sexuales de las especies de plantas están menos estudiados que sus contrapartes de mamíferos, los cromosomas sexuales visiblemente diferentes ocurren en una variedad de especies. La existencia de cromosomas sexuales, incluso en linajes de plantas más antiguos como los briófitos (musgos y hepáticas), se demostró hace más de 100 años en los trabajos de Allen en 1917. Representan un sistema particularmente intrigante y enigmático porque los cromosomas sexuales briófitos determinan el sexo del gametofito haploide. Como consecuencia, el esporófito diploide siempre contendrá cromosomas sexuales heteromórficos. Por lo tanto, esta situación es muy diferente de las plantas y animales diploides, y ofrece un punto de vista único sobre la evolución de los cromosomas

sexuales que demuestra una excepción importante a las leyes de Mendel.

También hay fenómenos en los que la variación todavía está estrictamente determinada por la herencia de las diferencias alélicas, pero algún proceso conduce a una violación de la ley de segregación. El ejemplo más simple es el caso en que la transmisión está sesgada porque la meiosis es "injusta". Esta violación se conoce como "impulso meiótico" y puede ser causada por distorsiones de segregación cromosómica durante la división celular meiótica o más tarde por eventos durante la gametogénesis; el primero a menudo se llama "verdadero impulso meiótico". Los impulsores meióticos son elementos genéticos egoístas que juegan con el sistema durante la oogénesis de plantas y animales. Debido a que los ovocitos son generados por divisiones meióticas asimétricas, la aptitud de un alelo depende críticamente de si termina en el óvulo o en un cuerpo polar. Los conductores meióticos tienen más probabilidades de transmitirse al óvulo, asegurando así su herencia a la próxima generación. Es probable que el impulso meiótico sea un fenómeno común que puede tener impactos importantes en la genética y la evolución de las poblaciones, y es de interés clave para su aplicación al control de la población. La unidad meiótica también se puede suprimir y la distorsión de la transmisión también puede surgir de procesos como la conversión de genes y la segregación postmeiótica que alteran la herencia alélica en la meiosis. La conversión de genes y los eventos de segregación postmeiótica son el resultado de la reparación de roturas programadas de doble cadena de ADN meiótico a través de la recombinación homóloga y representan intercambios genéticos no recíprocos. Estos procesos alteran las frecuencias de distribución de los alelos en los gametos, desafiando así las leyes mendelianas.

Además de estos diversos fenómenos que esencialmente modifican el efecto o la herencia de la variación basada en el ADN, es posible que los fenómenos epigenéticos puedan modificar la relación genotipo-fenotipo y conducir a diferentes patrones de herencia, incluso con las mismas secuencias de ADN. La impronta genómica es la consecuencia de marcas epigenéticas establecidas diferencialmente en las líneas germinales masculina y femenina que dan como resultado que dichos genes se expresen de acuerdo con el origen parental. Por lo tanto, el proceso de impronta genómica interrumpe la equivalencia mendeliana

de los genomas parentales en el fenotipo de la descendencia. En los sistemas de mamíferos, las modificaciones epigenéticas derivadas de la línea germinal, con la excepción de las huellas, se borran en el desarrollo temprano. Además, durante el desarrollo de la línea germinal, las marcas epigenéticas, incluidas las huellas, se borran y las nuevas marcas se reconstruyen de tal manera que los estados epigenéticos adquiridos en una generación generalmente no se transmiten a la siguiente. En una amplia gama de organismos, las marcas epigenéticas alteran la accesibilidad de las secuencias de ADN, lo que puede resultar en la promoción o represión de la expresión génica dependiendo de las propiedades de la secuencia etiquetada. Por ejemplo, la metilación del ADN puede conducir a la modificación de la estructura de la cromatina, lo que lleva a la inactivación transcripcional de una secuencia. La metilación del ADN puede depender de una serie de factores y puede verse alterada por las condiciones ambientales, lo que lleva a la variabilidad en los patrones de herencia. El control epigenético de la expresión génica, como en el caso de la impronta genómica, puede dar forma a patrones de herencia, y puede desempeñar un papel importante en la determinación de la incidencia de enfermedades clave como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Curiosamente, la herencia transgeneracional que viola las leyes mendelianas también se puede lograr a través de moléculas de ARN y proteínas en lugar de la impronta genómica. Recientemente, tales factores se han implicado en contextos en los que la influencia del entorno experimentado por una generación se ha observado en la siguiente. Esto puede considerarse una reminiscencia de la transmisión de gemmules propuesta por Darwin en su teoría provisional de la herencia conocida como Pangénesis. Los fenómenos epigenéticos mencionados anteriormente ilustran que la herencia puede ser completamente no genética. Aunque una vez se dejó de lado como una extensión de la herencia lamarckiana, la investigación en las últimas dos décadas ha argumentado la importancia potencial de la herencia no genética en los procesos evolutivos y ecológicos, que ha sido impulsado por la identificación de una serie de mecanismos causales potenciales.

El campo de la genética es definitivamente más rico para el reconocimiento de la diversidad de fenómenos que conducen a violaciones de las leyes de Mendel. Si bien todavía tiene sentido introducir a los estudiantes a las lógicas de la genética de

transmisión esbozando la base conceptual de las leyes de Mendel, una comprensión de la herencia va mucho más allá de estos principios elementales. Una apreciación de las excepciones a las "leyes" mendelianas no complica tanto las cosas, ya que aclaran la naturaleza real de cómo se heredan los rasgos y, por lo tanto, respaldan los fundamentos conceptuales que impulsaron los pensamientos de Mendel. Al celebrar el 200 cumpleaños de Mendel, está claro que el campo que sus ideas ayudaron a fundar continuará avanzando a medida que se identifiquen y diseccionen más excepciones a sus leyes.

Wolf, J.B., Ferguson-Smith, A.C. & Lorenz, A. Mendel's laws of heredity on his 200th birthday: What have we learned by considering exceptions?. Heredity 129, 1-3 (2022). https://doi.org/10.1038/s41437-022-00552-y.



# SECUENCIAS **DEL GENOMA HUMANO**

El conocimiento detallado de cómo la diversidad en la secuencia del genoma humano afecta diversidad fenotípica depende de una caracterización completa y fiable tanto de las secuencias como de la variación fenotípica. Durante la última década, se han obtenido conocimientos sobre esta relación a partir de la secuenciación del exoma completo o la secuenciación del genoma completo de grandes cohortes con ricos datos fenotípicos.

Bjarni V. Halldorsson y colegas de deCODE genetics/Amgen Inc., y de la School of Technology, Reykjavik University, en Reykjavik, Islandia, mostaron el análisis de la secuenciación del genoma completo de 150 119 individuos del Biobanco del Reino Unido. Esto constituye un conjunto de variantes de alta calidad, que incluyen 585 040 410 polimorfismos de un solo nucleótido, que representan el 7.0% de todos los polimorfismos humanos de un solo nucleótido posibles, y 58 707 036 indels. Este gran conjunto de variantes nos permite caracterizar la selección basada en la variación de la secuencia dentro de una población a través de una puntuación de rango de agotamiento de ventanas a lo largo del genoma. El análisis del rango de agotamiento muestra que los exones codificantes representan una pequeña fracción de regiones en el genoma sujetas a una fuerte conservación de la secuencia. Se definen tres cohortes dentro del Biobanco del Reino Unido: una gran cohorte británica irlandesa, una cohorte africana más pequeña y una cohorte del sur de Asia. Se proporciona un panel de referencia de haplotipos que permite la imputación fiable de la mayoría de las variantes llevadas por tres o más

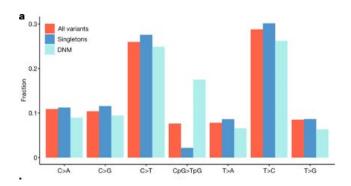
individuos secuenciados. Se identificaron 895 055 variantes estructurales y 2 536 688 microsatélites, grupos de variantes típicamente excluidas de los estudios de secuenciación del genoma completo a gran escala. Utilizando este nuevo y formidable recurso, se aportan varios ejemplos de asociaciones de rasgos para variantes raras con grandes efectos no encontrados previamente a través de estudios basados en la secuenciación y/o imputación del exoma completo.

El BioBanco del Reino Unido (UKB) documenta una variación fenotípica de 500 000 participantes en todo el Reino Unido, con un sesgo de voluntarios sanos. El consorcio UKB de secuenciación del genoma completo (WGS) está secuenciando los genomas completos de todos los participantes a una profundidad promedio de al menos 23.5×. Este estudio es la primera publicación de datos que consiste en un vasto conjunto de variantes de secuencia, incluidos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), inserciones cortas o deleciones (indels), microsatélites y variantes estructurales (SVs), basadas en WGS de 150 119 individuos. Todas las llamadas variantes se realizaron conjuntamente entre individuos, lo que permitió una comparación consistente de los resultados. El conjunto de datos resultante proporciona una oportunidad sin precedentes para estudiar la diversidad de secuencias en humanos y su efecto sobre la variación del fenotipo.

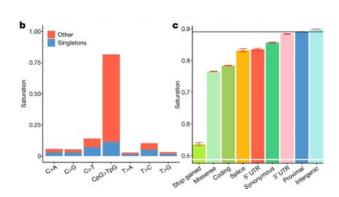
Estudios previos del UKB han producido datos de matriz SNP de todo el genoma y datos de secuenciación de exoma completo (WES). Aunque las matrices SNP generalmente solo capturan una pequeña fracción de variantes comunes en el genoma, cuando se combinan con un panel de referencia de individuos WGS, se puede estudiar un conjunto mucho mayor de variantes en estos individuos a través de la imputación. La imputación, sin embargo, pasa por alto variantes privadas para los individuos que solo se escriben en matrices SNP y proporciona resultados poco fiables para variantes con un intercambio insuficiente de haplotipos entre portadores en los conjuntos de referencia e imputación. Las variantes mal imputadas suelen ser raras, altamente mutables o en regiones genómicas con una estructura haplotípica complicada, a menudo debido a la variación estructural.

WES se limita principalmente a las regiones que se sabe que se traducen y, en consecuencia, revela solo una pequeña proporción (2-3%) de la variación de la secuencia en el genoma humano. Es relativamente sencillo asignar función a variantes dentro de las regiones codificantes de proteínas, pero existen abundantes evidencias de que las variantes fuera de los exones codificantes también son funcionalmente importantes, lo que explica una gran fracción de la heredabilidad de los rasgos.

Los esfuerzos de secuenciación a gran escala generalmente se han centrado en la identificación de SNPs e indels cortos. Aunque estos son los tipos de variantes más abundantes en el genoma humano, otros tipos, incluidas las SVs y los microsatélites, afectan a un mayor número de pares de bases cada uno y, en consecuencia, tienen más probabilidades de tener un impacto funcional. Incluso las SVs que se superponen a los exones son difíciles de determinar con WES debido a la variabilidad mucho mayor en la profundidad de la cobertura de la secuencia en los estudios de WES que en los estudios de WGS debido a la etapa de captura de la secuenciación dirigida. Los microsatélites, repeticiones polimórficas en tándem de 1-6 pb, tampoco se examinan comúnmente en estudios de análisis de secuencia a gran escala.



Clases de variantes mutacionales en las secuencias genómicas encontradas en el UK BioBank



Halldorsson, B.V., Eggertsson, H.P., Moore, K.H.S. et al. The sequences of 150,119 genomes in the UK Biobank. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/ s41586-022-04965-x



# TRATAMIENTO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA) podría ser la mayor necesidad médica insatisfecha de nuestro tiempo. Aunque una terapéutica para la EA ha recibido una controvertida aprobación acelerada de la FDA, se necesitan urgentemente terapias más efectivas y accesibles. Está creciendo el consenso de que para una modificación significativa de la enfermedad en la EA, la intervención terapéutica debe iniciarse en etapas muy tempranas (preclínicas o prodrómicas) de la enfermedad. Aunque se han desarrollado los métodos para tales ensayos clínicos en etapa temprana, la identificación y el reclutamiento de los participantes del estudio asintomáticos o mínimamente sintomáticos requeridos lleva muchos años y requiere fondos sustanciales. Como ejemplo, en el Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease Trial (el primer ensayo de fase III que se realizó en la EA preclínica), se requirieron 3.5 años y más de 5900 pruebas para reclutar y aleatorizar a 1169 participantes. Se requiere una nueva infraestructura de ensayos clínicos para aumentar la eficiencia del reclutamiento y acelerar el progreso terapéutico. Las colaboraciones en América del Norte, Europa y Asia ahora están abordando esta necesidad mediante el establecimiento de cohortes listas para ensayos de individuos con EA preclínica y prodrómica. Estas colaboraciones están empleando métodos innovadores para involucrar a la población objetivo, evaluar el riesgo de acumulación de amiloide cerebral, seleccionar participantes para estudios de biomarcadores y determinar la elegibilidad para los ensayos. En el futuro, estos programas podrían proporcionar herramientas eficaces para perseguir la prevención primaria de la EA.

Paul S. Aisen y colegas del Alzheimer's Therapeutic Research Institute, en la University of Southern California, en San Diego, han revisado recientemente estas estrategias y planteado propuestas potencialmente útiles para implementar en un futuro inmediato.

La construcción de estas cohortes requiere una planificación considerable y una infraestructura tecnológica para facilitar el reclutamiento, la evaluación longitudinal remota, la gestión de datos y el almacenamiento de datos. Existen cohortes listas para ensayos para poblaciones determinadas genéticamente en riesgo de EA, como aquellas con EA familiar y síndrome de Down; los datos longitudinales de estas cohortes están mejorando nuestra comprensión de la progresión de la enfermedad en las primeras etapas, informando el diseño de ensayos clínicos y acelerando el reclutamiento para los estudios de intervención. Hasta ahora, los desafíos experimentados por las cohortes listas para el ensayo para la EA en etapa temprana han incluido dificultades para reclutar una cohorte étnica y racialmente representativa; y para las cohortes en línea, dificultad para retener a los participantes.

## El Alzheimer destruye el cerebro décadas antes de manifestarse

La enfermedad de Alzheimer (EA), una enfermedad neurodegenerativa progresiva y mortal relacionada con la edad caracterizada por depósitos de amiloide en el cerebro y ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas, se encuentra entre los desafíos de

atención médica más importantes del mundo. Después de 30 años de investigación terapéutica de la EA, se ha logrado la aprobación acelerada de un fármaco anti-amiloide, pero se siguen necesitando urgentemente terapias efectivas y ampliamente disponibles. Los tratamientos candidatos que se dirigen eficazmente a las patologías centrales de la EA han arrojado resultados generalmente decepcionantes en los ensayos clínicos, un fracaso que podría atribuirse a la intervención demasiado tarde en el curso de la enfermedad. Todos los ensayos piloto hasta la fecha se han realizado en individuos con EA sintomática caracterizada por neurodegeneración avanzada e irreversible. Sin embargo, la acumulación de amiloide fibrilar en el cerebro es el cambio definitorio inicial en el continuo de la EA, que ocurre muchos años antes de la aparición de los síntomas del deterioro cognitivo. Los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo muestran que la mayoría de los individuos cognitivamente sanos con amiloide cerebral elevado desarrollarán EA sintomática durante un período de 10 a 15 años, lo que respalda el desarrollo de intervenciones anti-amiloides para esta etapa preclínica (presintomática). Se espera que el impacto beneficioso del tratamiento antiamiloide se optimice cuando se inicia antes de una neurodegeneración irreversible sustancial y antes de una acumulación considerable de copatologías como cuerpos de Lewy, proteinopatía TDP43 y enfermedad vascular.

Por lo tanto, la EA se considera un continuo de cambios graduales que progresan durante aproximadamente 25 años desde el inicio de la patología hasta la muerte. El amiloide inicia el proceso, con un deterioro cognitivo inicialmente acompañado de múltiples procesos neurobiológicos, incluida la patología tau, la atrofia cerebral y la disfunción sináptica, avanzando a partir de entonces. Las medidas cognitivas y de biomarcadores precisas ahora permiten el seguimiento longitudinal de estos procesos. Los individuos cognitivamente sanos que tienen evidencias de biomarcadores de patología de EA se denominan con EA preclínica (o presintomática). Los individuos con deterioro cognitivo leve y evidencias de biomarcadores de EA se conocen como con EA prodrómica. Como la acumulación de depósitos fibrilares de amiloide marca el inicio de la patología cerebral de la EA, la exploración PET amiloide se utiliza a menudo para buscar evidencias de biomarcadores de EA; también se podrían utilizar ensayos biofluidos, en particular la proporción de Aß1-42 a Aß1-40 en el líquido

cefalorraquídeo (LCR) o incluso en el plasma. Las pruebas de memoria episódica (como el recuerdo de párrafos) se utilizan con mayor frecuencia para identificar el deterioro cognitivo temprano típico (predemencia) asociado con la EA.

El estudio Anti-Amyloid Therapy in Asymptomatic Alzheimer's (A4), una asociación público-privada financiada por Eli Lilly, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA), la Asociación de Alzheimer y otras organizaciones, fue diseñado e implementado para probar la eficacia del anticuerpo monoclonal solanezumab en la EA presintomática. Los resultados finales de A4 se esperan para principios de 2023. El ensayo es el primer estudio internacional de fase III de un agente modificador de la enfermedad candidato en esta etapa detectable más temprana de la enfermedad. La experiencia de A4 hasta la fecha ha demostrado la viabilidad de realizar ensayos clínicos en EA presintomática, pero también ha revelado las barreras sustanciales que deben superarse antes de que dichos ensayos puedan realizarse de forma rutinaria. El plan de reclutamiento para A4 implicó invitar a personas de 65 años o más para la detección con proteína β-amiloide. Como los candidatos para el estudio debían estar clínicamente sanos, las clínicas de memoria y otros entornos de atención médica no eran fuentes apropiadas; en cambio, los esfuerzos de divulgación se centraron en la cobertura de los medios de comunicación, la publicidad local y nacional (incluidas las actividades en las redes sociales). Sobre la base del análisis de los datos de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer, el equipo del estudio A4 anticipó que el 30% de los candidatos tendrían elevación amiloide detectada por PET, y esta estimación resultó precisa. Sin embargo, el reclutamiento del objetivo de 1150 participantes tomó más de 3 años y requirió más de 4000 tomografías PET; la diversidad de participantes examinados y luego aleatorizados también fue mínima. Por lo tanto, los esfuerzos para realizar ensayos en la etapa más temprana de la EA se enfrentan a un enorme cuello de botella: el reclutamiento dolorosamente lento de diversos individuos asintomáticos o mínimamente sintomáticos con EA confirmada por biomarcadores.

Un enfoque prometedor para aliviar el cuello de botella es el establecimiento de cohortes de candidatos listos para el ensayo para estudios de intervención temprana. Una cohorte lista para el ensayo es un grupo de individuos que cumplen con los requisitos generales de elegibilidad para

los ensayos clínicos en la población objetivo. Para la EA, la construcción de estas cohortes implica caracterizar a los individuos con pruebas cognitivas y evaluar biomarcadores clave como PET o medidas de LCR de la patología amiloide. Los programas de cohortes existentes listos para ensayos han aprovechado las herramientas en línea que permiten el reclutamiento basado en la web y la recopilación de datos, minimizando la carga de los participantes. En el futuro, el proceso podría simplificarse aún más mediante el uso de ensayos de plasma para seleccionar individuos en riesgo de acumulación de amiloide, reduciendo así el número de procedimientos de confirmación de biomarcadores costosos y onerosos (tomografías PET amiloides o punciones lumbares) requeridos. La comunidad científica ha reconocido la promesa de los ensayos de intervención temprana en la EA, pero también el enorme esfuerzo requerido para identificar e inscribir a la población objetivo. El establecimiento de cohortes listas para el ensayo, en particular aquellas formadas por individuos con EA preclínica o prodrómica confirmada por biomarcadores y un interés en unirse a los ensayos clínicos, es una estrategia para abordar el principal cuello de botella que ralentiza los programas de intervención temprana.

Las cohortes listas para el ensayo de individuos con EA preclínica o prodrómica confirmada por biomarcadores representan una herramienta primaria para el reclutamiento oportuno de participantes en ensayos clínicos. Como tales individuos son asintomáticos o levemente sintomáticos, las conexiones deben extenderse más allá del modelo tradicional del sistema de salud y, por lo tanto, el uso de programas basados en la web puede ser un enfoque valioso. La experiencia del Registro EPAD mostró que las derivaciones basadas en la población pueden funcionar, pero se necesita un gran número de participantes para encontrar un número suficiente que sea elegible para la cohorte lista para el ensayo. TRC-PAD demostró que el modelado estadístico de predictores, incluidos los datos demográficos, los síntomas cognitivos subjetivos, el rendimiento cognitivo y los marcadores genéticos, así como las medidas emergentes de biomarcadores plasmáticos, pueden permitir la selección de individuos para las pruebas de biomarcadores (PET o LCR). Las medidas plasmáticas podrían eventualmente suplantar las pruebas de PET y LCR como el indicador del estado del biomarcador.

Una pieza crítica de la infraestructura para el movimiento eficiente de los participantes de los registros a las cohortes listas para el ensayo y los ensayos clínicos es el establecimiento de acuerdos y protocolos para permitir el intercambio de información. En un sistema de datos de ensayos de cohortes sin fisuras, los datos de cohortes se pueden usar fácilmente como datos de ejecución o covariables en los ensayos. Mantener esta infraestructura para la gestión segura de datos confidenciales requiere un equipo altamente calificado y dedicado y un apoyo financiero continuo. Cuando no se continúa con la financiación, como con el Registro EPAD, se pierde la capacidad de comprender la eficacia de las cohortes listas para el ensayo para acelerar la inscripción en ensayos clínicos.

Los datos de los ensayos, en particular los datos previos a la aleatorización, pueden facilitar los objetivos de los programas de cohortes listos para el ensayo. Los objetivos clave de TRC-PAD implican el uso de datos de biomarcadores para validar predictores y ajustar algoritmos de riesgo. Sin embargo, el diseño flexible de la cohorte, que permite a los participantes pasar directamente de la etapa de derivación al cribado del ensayo cuando sea factible, puede permitir que se omita la confirmación de biomarcadores de cohorte listo para el ensayo; esta ruta desde la derivación hasta la detección ha sido un camino importante durante la pandemia, cuando muchos sitios priorizaron las visitas de los ensayos sobre las actividades de observación de cohortes listas para el ensayo. Por lo tanto, la transferencia de datos de biomarcadores de las visitas de detección de ensayos al sistema de datos TRC-PAD se volvió importante. El establecimiento de protocolos de cohorte listos para el ensayo en los sitios de ensayo también proporciona un mecanismo potencial para el seguimiento a largo plazo de los participantes del ensayo después de la finalización de las visitas del estudio. Este uso de las cohortes listas para el ensayo podría apoyar las evaluaciones de seguridad y eficacia a largo plazo y proporcionar una oportunidad para obtener una eventual correlación neuropatológica con los datos clínicos y de biomarcadores.

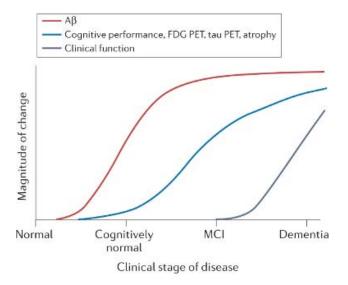
Ahora se puede prever la prevención primaria de la EA mediante la monitorización de individuos de mediana edad para detectar el riesgo y la evidencia de desregulación amiloide, e interviniendo con estrategias anti-amiloides. Para facilitar los ensayos necesarios para establecer

la eficacia de la prevención primaria, los estudios observacionales longitudinales primero deben llenar los vacíos en nuestro conocimiento de los indicadores presintomáticos. Los programas de cohortes listos para ensayos de intervención temprana proporcionan una infraestructura que se puede adaptar a este propósito, y también podrían modificarse para ensayos de diferentes enfoques terapéuticos, como intervenciones antitau, antiinflamatorias o no farmacológicas.

La experiencia hasta la fecha muestra que los programas de observación longitudinales basados en la web que están conectados a las redes de sitios de ensayo pueden mantener de manera eficiente las conexiones con un gran número de posibles candidatos para ensayos de prevención. La creciente evidencia sugiere que los ensayos plasmáticos como los que miden los péptidos Aß o las especies de fosfo-tau se pueden utilizar para detectar cambios neurobiológicos tempranos de la EA antes de la positividad de los biomarcadores amiloides del LCR y PET. El desarrollo continuo de perfiles metabólicos precisos de la desregulación amiloide también podría proporcionar un camino

hacia indicadores sanguíneos de riesgo de acumulación posterior de amiloide que permitan seleccionar candidatos para el tratamiento de prevención primaria. Las pruebas de plasma remotas, que utilizan sitios de pruebas clínicas comerciales para obtener, procesar y enviar muestras a laboratorios centrales, podrían facilitar la preselección a gran escala de los participantes para los ensayos de prevención primaria, con una derivación simplificada a cohortes listas para el ensayo y sitios de ensayos clínicos. Muchos millones de personas en todo el mundo requieren tratamientos efectivos para retrasar la progresión de la EA. Esta enorme necesidad de salud pública requiere un progreso continuo hacia el reclutamiento eficiente de individuos apropiados en los ensayos.

Muchos de los planteamientos de Aisen y colegas no dejan de ser buenas intenciones basadas en modelos clásicos, donde la genómica, la epigenética y la farmacogenética no encuentran acomodo. Sin estos parámetros, cualquier intento preventivo en la EA está condenado al fracaso.



Evolución de la enfermedad de Alzheimer

Aisen, P.S., Jimenez-Maggiora, G.A., Rafii, M.S. et al. Early-stage Alzheimer disease: getting trial-ready. Nat Rev Neurol 18, 389-399 (2022). https://doi. org/10.1038/s41582-022-00645-6



# ÓRGANOS HUMANOS MODELADOS EN CHIPS PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES, DESARROLLO DE FÁRMACOS Y TRATAMIENTO PERSONALIZADO

El fracaso de los modelos animales para predecir las respuestas terapéuticas en humanos es un problema importante que también pone en duda su uso para la investigación básica. Los dispositivos microfluídicos de órganos en chips (chip de órgano) revestidos con células vivas cultivadas bajo flujo de fluido pueden recapitular la fisiología y fisiopatología a nivel de órganos con alta fidelidad. **Donald E. Ingber**, del Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering de la Universidad de Harvard en Boston, revisó cómo se han utilizado sistemas de chips de órganos humanos únicos y múltiples para modelar enfermedades complejas y trastornos genéticos raros, para estudiar las interacciones huésped-microbioma, para recapitular la fisiología interorgánica de todo el cuerpo y para reproducir las respuestas clínicas humanas a medicamentos, radiación, toxinas y patógenos infecciosos. También abordó los desafíos que deben superarse para que los chips de órganos sean aceptados por la industria farmacéutica y las agencias reguladoras, así como discutir los avances recientes en el campo. Es evidente que el uso de chips de órganos humanos en lugar de modelos animales para el desarrollo de fármacos y como avatares vivos para la medicina personalizada está cada vez más cerca de ser una realidad fáctica.

Existe un gran interés en encontrar alternativas a la experimentación con animales, porque además de ser costosos, lentos y éticamente cuestionables, los datos de los animales con frecuencia no logran predecir los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en humanos. La falta de modelos preclínicos relevantes para los seres humanos y las altas tasas de fracaso resultantes de las terapias en

la clínica han llevado a un aumento insostenible de los costes de atención médica, así como a menos medicamentos efectivos que llegan a los pacientes. También hay una creciente presión de la sociedad y los gobiernos para encontrar alternativas a las pruebas con animales, como lo demuestra la Ley de Modernización de la FDA de 2021 y la Ley de Investigación y Pruebas Humanitarias (HR 1744), que actualmente se están moviendo a través del Congreso de los Estados Unidos. Es importante destacar que estas observaciones ponen en tela de juicio la fuerte dependencia actual de ratones genéticamente modificados y otros modelos animales que dominan la investigación básica, así como el desarrollo de medicamentos en la actualidad.

Los dispositivos de cultivo microfluídico organon-a-chip (chip de órgano) representan uno de los éxitos recientes en la búsqueda de sistemas microfisiológicos humanos in vitro que puedan recapitular las funciones a nivel de órganos e incluso a nivel de organismo. Esta forma microfluídica del sistema microfisiológico viene en varios tamaños y formas, pero todos contienen canales huecos revestidos por células vivas y tejidos cultivados bajo flujo dinámico de fluidos. Algunos dispositivos recrean estructuras a nivel de órgano (por ejemplo, interfaces tejido-tejido) y proporcionan señales mecánicas relevantes (por ejemplo, movimientos similares a la respiración y la peristalsis) que son necesarias para modelar fielmente la fisiología del órgano y los estados de la enfermedad. Al acoplar fluidamente dos o más chips de órganos, se pueden crear sistemas multiorgánicos humanos "body-on-chips" que imitan la fisiología de todo el

cuerpo, así como la distribución y disposición de medicamentos. Los avances en la tecnología de células madre, como las células madre pluripotentes inducidas (iPS) y los organoides, han permitido el abastecimiento de células madre específicas del paciente que ahora se pueden integrar y diferenciar dentro de chips de órganos para crear modelos preclínicos específicos del paciente.

Anteriormente, el campo de los chips de órganos se centró en el diseño y la ingeniería de estos dispositivos microfluídicos, y en la demostración experimental de su capacidad para replicar las funciones relevantes de tejidos y órganos. Sin embargo, el desafío ahora es pasar al siguiente nivel demostrando equivalencia o superioridad en relación con los modelos animales. Si se descubre que los chips de órganos humanos son superiores, además de reducir las pruebas en animales, pueden usarse para desarrollar o seleccionar terapias personalizadas para pacientes individuales, subpoblaciones genéticas distintas o incluso subgrupos con comorbilidades de enfermedades particulares, lo que podría revolucionar el diseño de ensayos clínicos.

# Los resultados animales no logran predecir las respuestas humanas

Las industrias farmacéutica y biotecnológica gastan miles de millones de dólares anualmente en llevar un solo compuesto desde el descubrimiento hasta su aprobación por la FDA. Un problema clave es que se requieren pruebas con animales para la seguridad y eficacia para la aprobación regulatoria; sin embargo, muchos estudios han demostrado que los resultados de los estudios en animales a menudo no predicen los resultados en humanos. Esto ha dado lugar a medicamentos y vacunas que pasaron con éxito a través de la línea de desarrollo preclínico, incluidos los estudios en animales pequeños o incluso en primates no humanos, pero luego no demostraron eficacia (por ejemplo, tuberculosis MV85a, VIH-1 DNA/rAd5, vacunas contra la hepatitis C) o indujeron toxicidades potencialmente mortales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales Hu5c8), causando así el cese de los ensayos en humanos. Igualmente preocupante es que probablemente hay medicamentos que podrían ser seguros y efectivos en humanos, pero que nunca han llegado a ensayos clínicos porque fueron eliminados de las tuberías de desarrollo debido a resultados erróneos en animales.

#### conocimientos fundamentales investigación pueden estar sesgados por el uso de modelos animales

El débil poder predictivo de los modelos preclínicos es particularmente preocupante dado el fuerte énfasis en el uso de animales, y particularmente ratones genéticamente modificados, investigación básica, que a menudo es donde se identifican por primera vez los posibles objetivos farmacológicos. Dehecho, cuando los investigadores compararon directamente el valor predictivo de modelos murinos de diversos trastornos humanos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda), los resultados han sido sombríos. Por lo tanto, aunque los modelos animales de enfermedad pueden parecer fenotípicamente similares a los humanos, los mecanismos moleculares y celulares subvacentes son a menudo distintos y, por lo tanto, los posibles objetivos terapéuticos identificados en estos modelos pueden carecer de relevancia clínica.

# Los nuevos desafíos requieren modelos relevantes para el ser humano

El desarrollo terapéutico se ha transformado en las últimas décadas mediante la creación de terapias biológicas a través de la biotecnología, como anticuerpos monoclonales terapéuticos, vectores genéticos virales adenoasociados, pequeños ARN interferentes y terapias de ARN CRISPR. Lo que comparten todos estos enfoques, y no los fármacos de moléculas pequeñas, es que algunos de estos compuestos pueden ser tan específicos para secuencias o conformaciones moleculares diana humanas que no deberían mostrar actividad en modelos no humanos o pueden exhibir diferentes actividades. A medida que las terapias biológicas se acercan rápidamente a casi la mitad de todos los medicamentos en desarrollo, esto plantea otra necesidad crítica de modelos preclínicos relevantes para los humanos.

Hay otros desafíos que requieren modelos humanos. Por ejemplo, uno de los cambios de paradigma recientes en la medicina ha sido el reconocimiento del papel central que desempeña el microbioma en la salud y la enfermedad humanas. Sin embargo, las complejas comunidades de microorganismos que componen el microbioma difieren en humanos frente a otras especies, así como entre diferentes individuos e incluso en la misma persona en diferentes puntos en el tiempo o en diferentes lugares. Este desafío se complica aún más, ya que no ha sido posible co-cultivar comunidades microbianas complejas en contacto directo con células humanas porque esto a menudo conduce a la contaminación del cultivo y la muerte celular en cuestión de horas.

La necesidad de modelos preclínicos personalizados se volverá aún más crítica a medida que la industria de la salud cambie su énfasis hacia la medicina de precisión. Por ejemplo, el hallazgo de que existe una gran variabilidad en las respuestas a la terapia entre diferentes poblaciones genéticas o étnicas, como se puede observar en algunos ensayos clínicos, plantea la cuestión de si el modelado de trastornos genéticos humanos utilizando modelos animales endogámicos todavía tiene sentido. Los modelos preclínicos humanos in vitro que contienen células específicas de órganos aisladas de muestras quirúrgicas, organoides que contienen células madre adultas o células madre pluripotentes inducidas (iPS) derivadas de pacientes individuales, podrían proporcionar una forma de enfrentar estos nuevos desafíos.

# Modelos humanos in vitro emergentes

Durante el siglo pasado, las células vivas de mamíferos se han cultivado principalmente en medio nutriente en condiciones estáticas en sustratos 2D recubiertos con moléculas de matriz sérica o extracelular (ECM) que inicialmente se optimizaron para promover la proliferación celular. Desafortunadamente, la estimulación del crecimiento celular a menudo se acompaña de pérdida de funciones específicas del tejido, y por lo tanto, muchos en el campo han cuestionado la relevancia fisiológica de los resultados de los experimentos in vitro. Por esta razón, ha habido un interés constante en el diseño de sistemas de cultivo que puedan mantener mejor la funcionalidad de los tejidos durante largos tiempos in vitro, lo que ha llevado a la aparición del campo de los sistemas microfisiológicos.

El desarrollo de sistemas microfisiológicos ha progresado a través de avances combinados en ingeniería de microsistemas, ingeniería de tejidos y biología de células madre. Como resultado, se han desarrollado muchos diseños de sistemas de cultivo a microescala que reconstituyen las funciones de tejidos y órganos a niveles no alcanzables en el pasado. Se han seguido dos enfoques amplios para el desarrollo de sistemas microfisiológicos para lograr un mejor mimetismo biológico: (1) la creación de sistemas de cultivo 3D estáticos con mayor complejidad estructural, y (2) la ingeniería de dispositivos de cultivo 3D microfluídicos que también incorporan flujo dinámico de fluidos, que se han denominado chips de órganos.

micro isiológicos estáticos. Sistemas Los modelos de sistemas microfisiológicos estáticos,

incluidos los tejidos de microingeniería y los organoides cultivados dentro de geles 3D ECM, han demostrado una capacidad impresionante para recapitular la histogénesis tisular y muchas funciones biológicas, incluido el metabolismo de los medicamentos y las respuestas de citotoxicidad, así como para modelar varios estados de enfermedad a nivel celular y tisular. Por lo tanto, proporcionan herramientas poderosas con las que diseccionar las bases moleculares del control del desarrollo, así como la patogénesis de la enfermedad y, por lo tanto, podrían ayudar a reemplazar los estudios en animales para aplicaciones particulares. Sin embargo, no replican las interfaces tejido-tejido, la perfusión vascular, el flujo intersticial, las células inmunes circulantes o las señales mecánicas específicas de órganos que son críticas para la imitación precisa de la entrega y absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de compuestos farmacéuticos o su farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD). Por lo tanto, los sistemas microfisiológicos estáticos no son óptimos para la evaluación precisa de la disposición, eficacia y toxicidad de los medicamentos dentro del cuerpo humano. Por el contrario, los chips de órganos microfluídicos pueden proporcionar todas estas funciones.

Chips de órganos microfluídicos. El primer dispositivo de cultivo microfluídico denominado chip de órgano recapituló las estructuras y funciones a nivel de órgano (multitejido) de una unidad funcional principal de un órgano humano, el alvéolo pulmonar. Fue fabricado utilizando un enfoque de fabricación basado en litografía suave adaptado de la industria de microchips informáticos. Este enfoque se inspiró en un dispositivo más simple que contenía un canal hueco del tamaño de una pequeña vía aérea pulmonar, que permitía la recreación de sonidos acústicamente detectables cuando los tapones líquidos fluían a través del canal, casi idénticos a los sonidos respiratorios de "crepitación" que los médicos escuchan a través de un estetoscopio y los usan para diagnosticar líquido en los pulmones.

El chip de alvéolo pulmonar es un dispositivo del tamaño de un lápiz de memoria de computadora compuesto por un material de polidimetilsiloxano (PDMS) ópticamente claro, elastomérico, que contiene dos canales huecos paralelos separados por una membrana porosa recubierta de ECM con células epiteliales alveolares pulmonares humanas en un lado y endotelio vascular humano en el otro, recreando así la interfaz alveolar-capilar. El medio de cultivo se perfunde a

través del canal revestido de endotelio para imitar la perfusión vascular, y el aire se introduce en el canal epitelial para imitar la interfaz aire-líquido del pulmón, que es crítica para la diferenciación y función pulmonar, mientras que la aplicación de succión cíclica a cámaras laterales huecas permite la aplicación de deformaciones de tejido cíclico a la interfaz flexible tejido-tejido para imitar los movimientos respiratorios. Desde entonces, este diseño de chip de dos canales se ha modificado para proporcionar acceso abierto a un canal y permitir la formación de una construcción de tejido más grueso sin dejar de ejercer tensión mecánica cíclica (para un chip de piel), y ha sido utilizado por múltiples grupos para crear modelos microfluídicos de varios tipos de órganos con fluidos que fluyen a través de ambos canales. Otras versiones de dispositivo único y multiplexadas se han fabricado utilizando diversos métodos (por ejemplo, litografía blanda, eliminación física de mandriles cilíndricos sacrificiales, moldeo por inyección) o que reemplazan la membrana porosa con un gel ECM para apoyar la ECM tejido-ECM, la formación de interfaz tejido-tejido o el crecimiento celular para estudiar procesos morfogenéticos 3D dinámicos (por ejemplo, angiogénesis tumoral y linfangiogénesis); sin embargo, estos no permiten la aplicación de deformaciones mecánicas.

Otro diseño de chip de órgano desarrollado casi al mismo tiempo utilizó un formato multipozo (12 pocillos) más convencional, plástico, similar a un pozo transversal, en el que las interfaces tejidotejido se recrean cultivando dos tipos diferentes de células humanas (hepatocitos y células endoteliales sinusoidales hepáticas) en lados opuestos de una membrana porosa rígida dentro de cámaras de minibiorreactores. Un diseño de chip de órgano de formato plástico aerodinámico de 384 pocillos también fue descrito recientemente y utilizado para crear una interfaz aire-líquido. La tecnología de impresión 3D se ha adaptado para crear estructuras tubulares perfundidas dinámicamente revestidas por células específicas de órganos humanos que pueden colocarse con precisión dentro de geles ECM impresos para recrear, por ejemplo, un túbulo proximal o la interfaz túbulo-microvaso proximal que es responsable de la reabsorción de soluto en el riñón. También se han creado chips de órganos en los que algunas capas celulares se imprimen en 3D y otras se ensamblan utilizando enfoques de microingeniería. Además, se han creado placas de plástico que contienen un canal de flujo debajo de las cámaras abiertas que se pueden usar solas o en combinación, y las células se pueden cultivar directamente en la cámara o en la parte superior de las membranas porosas dentro de los insertos de transposón que se colocan en las cámaras.

Se han creado sistemas multiorgánicos de cuerpo humano en chip para estudiar la fisiología multiorgánica y las respuestas a los fármacos a nivel de todo el cuerpo mediante la adición de acoplamiento fluídico a los biorreactores de la cámara de cultivo contenidos en el sistema multipozo o que utilizan sistemas robóticos de control de líquidos que pueden integrarse más fácilmente con tuberías robóticas farmacéuticas para transferir secuencialmente fluidos entre múltiples chips de dos canales fabricados por litografía blanda. Un reservorio de mezcla arteriovenosa (AV) se integra en este último sistema para proporcionar mezcla de medio, imitando así la mezcla de sangre en la circulación central; este reservorio permite el muestreo de fluidos que es más análogo al muestreo de sangre periférica en un paciente (en lugar de medir los niveles de fármacos o metabolitos en las salidas de chips de órganos individuales).

Un enfoque alternativo une fluidamente múltiples cámaras de biorreactores de microorgánicos dentro de la misma placa, con cada cámara o inserto transwell que contiene un tipo de tejido diferente (por ejemplo, hígado, piel, médula, tumor, etc.), y estos dispositivos pueden configurarse de manera diferente dependiendo del número de órganos a acoplar. En algunas versiones de estos sistemas multiorgánicos, el medio fluye directamente de un tipo de célula parenquimatosa a otra (por ejemplo, de las células hepáticas en la cámara 1 a las células de la piel en la cámara 2) sin o con una membrana porosa intermedia. Más recientemente, los sistemas body-on-chip han perfundido medio a través de canales revestidos por endotelio que interactúan a través de una membrana porosa con tejidos organotípicos en canales o cámaras adyacentes para replicar mejor la perfusión vascular y el transporte transendotelial de fármacos y metabolitos en el cuerpo humano.

Con la explosión de interés en este campo, todos estos enfoques e incluso dispositivos microfluídicos de un solo canal más simples que solo contienen un solo tipo de célula se han denominado chips de órganos. La mayoría de estos dispositivos son ópticamente claros y permiten imágenes microscópicas de alta resolución en tiempo real; sin embargo, algunos que contienen minirreactores acoplados fluidamente o incorporan construcciones gruesas de tejido impresas en 3D o de ingeniería

no lo hacen. Es importante destacar que, independientemente del diseño del dispositivo, se ha demostrado repetidamente que la presencia de flujo dinámico de fluidos y señales mecánicas específicas de órganos promueve niveles más altos de diferenciación específica del tejido y mejora las funciones a nivel de órgano, incluso por encima de las que se muestran en cultivos organoides estáticos 3D cuando se utilizan células derivadas de organoides para revestir los chips. Además, debido a que estos chips se perfunden activamente, las células inmunes pueden fluir a través del canal vascular revestido de endotelio como lo están en la sangre circulante. Las células inmunes residentes también se pueden colocar dentro de los geles 3D ECM en chip para recrear microambientes linfoides y hematopoyéticos y, por lo tanto, reconstituir el folículo linfoide especializado y la médula ósea estructuras y funciones in vitro.

Una ventaja única de los chips de órganos microfluídicos sobre los sistemas microfisiológicos estáticos es que se pueden establecer gradientes de oxígeno a través de la interfaz tejidotejido para que el microbioma vivo complejo compuesto de bacterias anaeróbicas y aeróbicas se pueda cocultivar directamente en la parte superior del epitelio humano (por ejemplo, el microbioma intestinal en el epitelio intestinal), y los cocultivos viables se puedan mantener durante varios días in vitro. Esto contrasta con los sistemas microfisiológicos estáticos, incluidos los cultivos de organoides, en los que se pueden establecer gradientes de oxígeno, pero los cultivos bacterianos solo pueden mantenerse durante aproximadamente 24 h antes del sobrecrecimiento microbiano y el resultado de la muerte celular. Debido a que los chips de órganos generalmente se fabrican utilizando enfoques de microingeniería, también es posible integrar varios tipos de sensores en línea para monitorizar la viabilidad y función de los tejidos, incluida la monitorización en tiempo real de los niveles de oxígeno, los cambios en la integridad de la barrera tisular (por ejemplo, el uso de electrodos integrados para medir la resistencia eléctrica transepitelial y/o transendotelial o la espectroscopia de impedancia) y la actividad eléctrica celular (por ejemplo, utilizando matrices de electrodos múltiples).

Es importante destacar que, en los últimos 12 años, los chips de órganos se han utilizado para modelar una amplia gama de trastornos y enfermedades humanas en prácticamente todos los sistemas de órganos, para obtener nuevos conocimientos sobre la base molecular y celular de diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, para modelar varios tipos de enfoques de administración de medicamentos (por ejemplo, vectores virales adenoasociados y nanoportadores), y recapitular las respuestas clínicas a la terapéutica, la radiación, las toxinas y los implantes quirúrgicos observados en pacientes humanos.

# Oportunidades y desafíos futuros

Estos avances demuestran que los chips de órganos humanos se pueden usar para abordar muchos tipos de preguntas en biología y medicina humanas que no podrían abordarse utilizando sistemas de cultivo anteriores o incluso muchos sistemas microfisiológicos estáticos. Por ejemplo, mientras que los cultivos organoides estáticos en 3D tienen muchas ventajas (por ejemplo, proporcionan información específica del paciente, exhiben comportamientos altamente diferenciados y son fáciles de multiplexar para estudios de mayor rendimiento), no pueden proporcionar muchas de las funciones críticas que ofrecen los chips de órganos, incluida la cuantificación directa de la función de barrera, la digestión y la absorción; la creación de una interfaz aire-líquido; el reclutamiento fisiológico de las células inmunes circulantes; la aplicación de señales mecánicas fisiológicas y tensión de cizallamiento de fluidos; co-cultivo sostenido con un microbioma complejo; replicación de las respuestas tisulares a perfiles de exposición a medicamentos clínicamente relevantes con administración de medicamentos y productos químicos a través de una barrera endotelial; o la predicción de los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos humanos. Sin embargo, estas dos tecnologías son claramente sinérgicas, porque los chips de órganos revestidos por células derivadas de organoides de pacientes ofrecen algunos de los modelos preclínicos in vitro más potentes disponibles en la actualidad. Se ha demostrado repetidamente que los chips de órganos imitan la fisiopatología humana y predicen las respuestas clínicas humanas a la terapéutica mejor que los modelos animales, y por lo tanto el listón se ha elevado cuando se trata de confiar en los datos de pruebas en animales. En particular, el uso de modelos de chips de órganos humanos sanos y enfermos para las pruebas de toxicidad y eficacia representa una gran ventaja sobre los enfoques de prueba existentes que utilizan animales sanos endogámicos.

Explorar la variación de los resultados obtenidos

utilizando chips de órganos hechos con células de diferentes donantes de pacientes, de individuos de subpoblaciones genéticas definidas, o incluso pacientes con diferentes, podría replicar mejor la diversidad de datos clínicos in vivo, y puede ayudar tanto a facilitar el diseño de ensayos clínicos como a mejorar el éxito. Además, su capacidad para apoyar el co-cultivo extendido de células humanas con un microbioma vivo complejo proporciona una herramienta con la que analizar las interacciones huésped-microorganismo, así como para probar posibles terapias probióticas o prebióticas en un contexto relevante para el ser humano. Cuando se acoplan fluidamente para crear sistemas humanos de cuerpo en chips, pueden proporcionar un banco de pruebas para que los científicos farmacéuticos analicen la disposición compleja de los medicamentos, los comportamientos ADME y PK/PD, además de permitir a los científicos básicos estudiar interacciones interorgánicas complejas (el ciclo menstrual o la propagación del cáncer metastásico). Esto podría tener un valor clínico real: por ejemplo, la capacidad de predecir cuantitativamente los parámetros PK/PD de los fármacos in vitro podría utilizarse para optimizar los regímenes de dosis para nuevas terapias y, por lo tanto, acortar los ensayos clínicos de fase I.

Los chips de órganos pueden ser particularmente útiles para aplicaciones cuando es difícil realizar estudios en humanos (por ejemplo, efectos de exposiciones a radiación potencialmente letales), cuando las pruebas preclínicas deben llevarse a cabo utilizando productos biológicos que no reconocen objetivos no humanos, o cuando una enfermedad genética no se puede modelar utilizando otros enfoques. La capacidad de construir chips con células derivadas de pacientes también abre nuevos enfoques para el desarrollo terapéutico, particularmente para pacientes con trastornos genéticos raros. Los chips de órganos proporcionan una alternativa más relevante para los humanos a los modelos animales, como los ratones genéticamente modificados que no replican fielmente la fisiología humana o los estados de enfermedad, pero que aún dominan la investigación básica y el desarrollo de medicamentos en la actualidad. Quizás lo más importante es que, dada la dificultad de reunir a suficientes pacientes con un trastorno raro en un solo sitio para el estudio clínico, podría proporcionar una forma de llevar a cabo un ensayo preliminar en humanos en chips utilizando células obtenidas de pacientes de todo el mundo para optimizar la selección de candidatos a medicamentos antes de iniciar ensayos completos.

También se puede imaginar el uso de chips de órganos forrados por células femeninas versus masculinas para eludir la falta actual de individuos femeninos en ensayos clínicos en humanos, para comparar células jóvenes versus células viejas para llevar a cabo ensayos pediátricos en chips, o para probar medicamentos en subpoblaciones de pacientes con comorbilidades similares, dada la dificultad de hacerlo en la clínica. Además, como es muy difícil llevar a cabo ensayos clínicos seguros en mujeres embarazadas, la capacidad de estudiar el paso de fármacos y toxinas a través de la barrera placentaria en el chip podría proporcionar un nuevo modelo preclínico valioso para los desarrolladores de medicamentos.

La pandemia de COVID-19 ha puesto de relieve la necesidad de nuevas formas de acelerar la reutilización y el descubrimiento de medicamentos durante los brotes virales, y los chips de órganos humanos se han utilizado con éxito para enfrentar este desafío. El chip de folículo linfoide recientemente desarrollado que recapitula la formación del centro germinal, la generación de células plasmáticas, el cambio de clase de anticuerpos específicos del antígeno y la producción relevante de citoquinas ofrece un reemplazo potencial relevante para el ser humano para los modelos de NHP utilizados actualmente para probar vacunas o medicamentos, que no siempre predicen resultados en humanos y están severamente limitados en disponibilidad debido a la pandemia de COVID-19. Además, la capacidad de modelar la evolución del virus utilizando chips de las vías respiratorias pulmonares ofrece la posibilidad de predecir nuevas cepas antes de que surjan, lo que podría acelerar el desarrollo de medicamentos y vacunas estacionales para varios virus (gripe, variantes del SARS-CoV-2) en el futuro. Dada la capacidad de los chips de órganos para reproducir infecciones bacterianas humanas en tejidos tanto de individuos sanos como de pacientes con enfermedades crónicas (fibrosis quística) y también para imitar infecciones fúngicas, se pueden utilizar enfoques similares para el descubrimiento de antibióticos para organismos emergentes resistentes a los antibióticos.

A corto plazo, el uso de chips de órganos forrados por células de ratón, rata, perro, NHP y otras células animales podría ayudar a validar el enfoque, obtener la aceptación de científicos farmacéuticos y académicos y proporcionar una forma de enfrentar los desafíos de *One Health*, por ejemplo, mediante el desarrollo de modelos animales para estudiar cómo surgen los vectores de enfermedades

antes de que lleguen a los humanos (por ejemplo, infección por SARS-CoV-2 en chips de órganos de murciélagos). Sin embargo, sobre la base de los avances recientes en este campo utilizando células iPS, ahora es posible imaginar un futuro en el que los chips de un solo órgano o los sistemas de chips multiorgánicos fabricados con células organotípicas del mismo paciente podrían usarse como avatares vivos personalizados para reutilizar o seleccionar terapias más efectivas y menos tóxicas, optimizar las rutas de administración y diseñar regímenes de dosis para ese paciente específico, abriendo así un nuevo camino en la medicina de precisión. Tal enfoque será costoso, por lo que un paso más temprano podría ser crear chips forrados con células primarias o madre de pacientes que representan subpoblaciones genéticas únicas y usar estos chips para desarrollar o seleccionar nuevos medicamentos para grupos particulares, luego llevar a cabo ensayos clínicos con estos pacientes. Este enfoque a medio plazo podría acortar el tiempo, disminuir el coste y aumentar la probabilidad de éxito en el proceso de desarrollo de fármacos.

Aunque la tecnología de chips de órganos tiene mucho que ofrecer, todavía hay obstáculos técnicos, sociales y económicos que deben superarse antes de que veamos un número significativo y tipos de animales que se reemplazan. El abastecimiento de células humanas de alta calidad siempre es un gran desafío, pero esto ahora es un problema menor dada la disponibilidad de células y organoides iPS. La mayoría de los chips de órganos también son de bajo rendimiento, pero de alto contenido; esto puede ser valioso en etapas posteriores de la línea de desarrollo de fármacos (por ejemplo, donde se debe hacer la selección de compuestos de plomo para el avance de fármacos), pero no en la fase de descubrimiento anterior. Se necesitan sistemas de mayor rendimiento para permitir la implementación práctica de estudios estadísticamente significativos con muchas réplicas, lo cual es esencial para la validación farmacéutica, y de hecho, el reciente desarrollo de chips de órganos de mayor (dispositivos individuales rendimiento contienen muchas cámaras de cultivo paralelas) que aún conservan muchas de las características clave requeridas para los desarrolladores de fármacos sugieren que este camino también debe seguirse. Sin embargo, este objetivo también se puede lograr mediante el desarrollo de instrumentos automatizados que puedan cultivar y analizar múltiples chips de órganos de menor rendimiento simultáneamente.

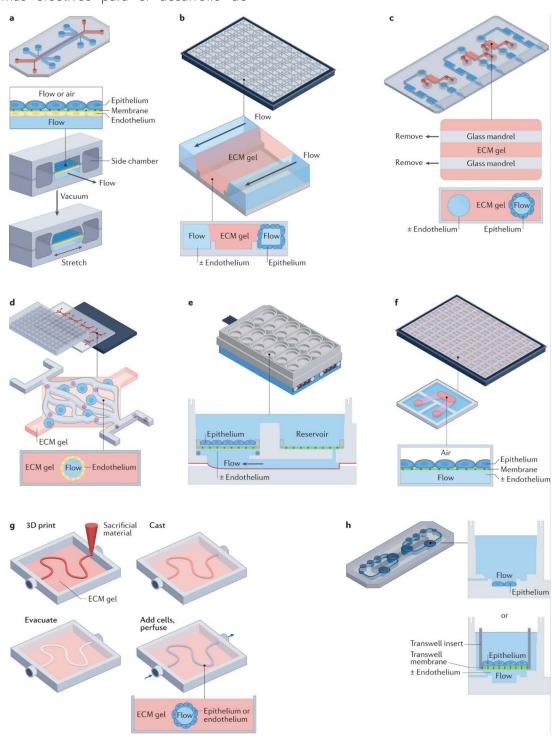
Los chips de órganos humanos se han creado utilizando células primarias derivadas de donantes humanos de proveedores comerciales, líneas celulares establecidas y organoides derivados de pacientes o células iPS. Aunque la opinión predominante es que el uso de líneas establecidas no es ideal desde el punto de vista de la correlación in vitro a in vivo y que se prefiere claramente el uso de células primarias o células derivadas de pacientes, las líneas celulares podrían ser valiosas para aplicaciones particulares siempre que el modelo se valide experimentalmente demostrando una imitación exitosa de las respuestas humanas in vivo relevantes para el contexto específico de uso. Esto se debe a que las líneas celulares pueden proporcionar un suministro prácticamente ilimitado de células similares que pueden permitir estudios de mayor rendimiento y potencialmente mejorar la reproducibilidad de los resultados, lo que puede ser extremadamente valioso para las primeras fases del desarrollo de fármacos. Si bien las células iPS ofrecen la misma ventaja, pueden verse limitadas por su frecuente incapacidad para exhibir un fenotipo diferenciado completamente maduro. Sin embargo, si se utilizan chips revestidos por líneas celulares, los estudios de seguimiento confirmatorios tendrían que llevarse a cabo con un conjunto más pequeño de compuestos de plomo utilizando chips de órganos revestidos por células primarias.

Otra limitación potencial es la preocupación prevaleciente de que el polímero PDMS utilizado para fabricar muchos chips de órganos no se puede utilizar eficazmente para estudios de medicamentos debido a la absorción de fármacos; sin embargo, esto no ha resultado ser una preocupación tan seria como se suponía originalmente. La absorción significativa por PDMS se observa solo con medicamentos altamente hidrofóbicos, que representan un subconjunto de terapias de moléculas pequeñas, y la realidad es que más del 40% de los medicamentos en las líneas de desarrollo actuales son biológicos (por ejemplo, anticuerpos terapéuticos o terapias de ARN) que no tienen estos problemas. Se han descrito estrategias de mitigación, como la corrección computacional del efecto de absorción mediante la cuantificación de los niveles de fármacos a través de espectrometría de masas, que evitan este problema para la mayoría de los fármacos.

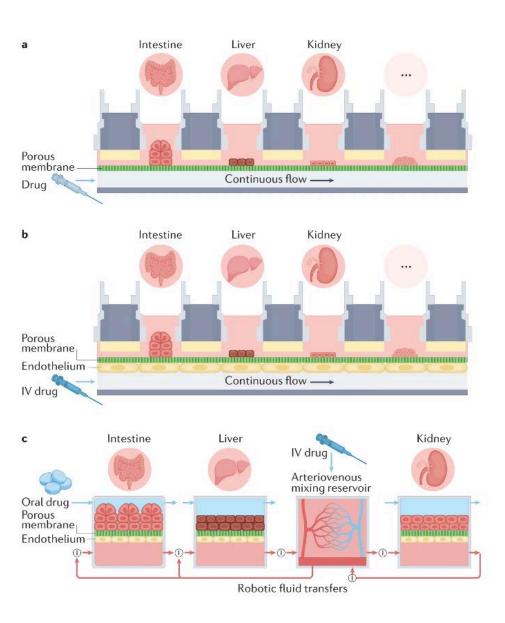
Quizás el mayor desafío al que nos enfrentamos es conceptual: muchos investigadores farmacéuticos, regulatorios y académicos han invertido mucho en las formas en que llevan a cabo la investigación en

la actualidad, y pueden ser cautelosos de cambiar sus formas. Se necesitarán datos convincentes que demuestren las ventajas de los chips de órganos humanos sobre los modelos animales antes de que acepten esta nueva tecnología en sus laboratorios. Ahora estamos en un punto de inflexión en este campo, con la posibilidad de ver reducciones reales en el uso de animales y la aplicación de enfoques más efectivos para el desarrollo de

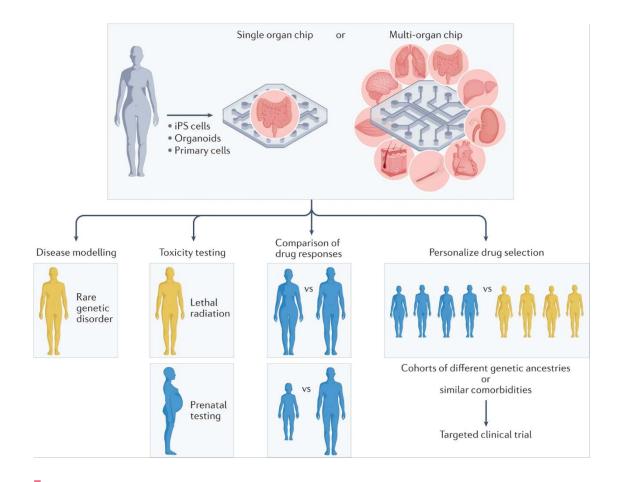
medicamentos y la medicina personalizada, así como la investigación básica en un futuro próximo.



Gama de diseños de chips de órganos microfluídicos



Esquemas que muestran diferentes formatos multiorgánicos del cuerpo humano en chips.



Aplicaciones de chips de órganos humanos para medicina personalizada

Ingber, D.E. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. Nat Rev Genet 23, 467-491 (2022). https://doi.org/10.1038/s41576-022-00466-9



# MECANISMOS DE MEMORIA INFLAMATORIA TISULAR EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

Nuestro cuerpo tiene una notable capacidad para recordar sus encuentros pasados con alérgenos, patógenos, heridas e irritantes, y para reaccionar más rápidamente a la próxima experiencia. Esta sensibilidad acentuada también nos ayuda a hacer frente a nuevas amenazas. A pesar de mantener un estado de preparación y una resistencia ampliada a los siguientes patógenos, los recuerdos también pueden ser desadaptativos, lo que lleva a trastornos inflamatorios crónicos y cánceres. Con la aparición cada vez mayor de nuevos patógenos, alérgenos y contaminantes en nuestro mundo, la urgencia de desentrañar los fundamentos moleculares de estos fenómenos se ha elevado a nuevos niveles. En un excelente artículo de Nature, Shruti Naik, del Departamento de Patología de la New York University Langone Health, New York, y Elaine Fuchs, del Howard Hughes Medical Institute, en el Robin Chemers Neustein Laboratory of Mammalian Cell Biology and Development, de la The Rockefeller University de New York, reflexionan sobre cómo ha evolucionado el campo de la memoria inflamatoria, desde 2007, cuando los investigadores se dieron cuenta de que la memoria no específica está contenida en el núcleo y se propaga a nivel epigenético. Aunque todavía se están desarrollando, los recuerdos epigenéticos de la inflamación ahora se han relacionado con posibles trastornos cerebrales como la enfermedad de Alzheimer y con un riesgo elevado de cáncer.

La adaptación es una propiedad fundamental del organismo que maximiza la aptitud a las presiones ambientales. Durante casi un siglo, biólogos, clínicos y epidemiólogos han observado respuestas

adaptativas. Las plantas de tabaco, por ejemplo, desarrollaron resistencia sistemática después de infecciones localizadas. La vacunación contra el bacillus Calmette-Guérin (BCG) brindó a los bebés una amplia protección contra la tuberculosis, la sepsis neonatal y las infecciones virales. La exposición a pirógenos bacterianos protegió a los animales de las respuestas febriles tras el posterior desafío de dosis más altas. Los niños nacidos durante la hambruna holandesa de 1944-1945 habían aumentado el riesgo de por vida de aumento de peso, diabetes tipo 2 y mortalidad. A pesar de décadas de fascinación por los biólogos e importancia para los médicos, estos eventos hasta ahora han carecido de una comprensión molecular.

A medida que se desarrollaba el conocimiento del sistema inmunológico, comenzó a surgir una base celular para la resistencia a la reinfección. El concepto de "memoria", o la capacidad de montar respuestas antipatógenas más efectivas tras la reinfección, se convirtió en un sello distintivo de la inmunidad adaptativa. Tras la infección, las células dendríticas presentadoras de antígenos seleccionan y activan los linfocitos T con receptores que reconocen específicamente las partes patógenas. La respuesta humoral es inducida simultáneamente por la selección y maduración de las células B productoras de anticuerpos. Después de la expansión clonal, las células T efectoras se reclutan en el sitio de la infección, y las células B plasmáticas secretan anticuerpos específicos del patógeno para opsonizar al invasor y marcarlo para su eliminación. Después de la eliminación del patógeno, un pequeño subconjunto de linfocitos potentes y específicos del antígeno se mantienen como un arsenal de "memoria" inmune que se expande rápidamente y ataca al patógeno en el próximo encuentro. Estas facetas de las respuestas de memoria adaptativa se han aprovechado para el desarrollo de vacunas con un éxito rotundo, más recientemente contra el nuevo virus SARS-CoV-2. Sin embargo, esta visión de la memoria inmunológica como la capacidad de responder de una manera específica del antígeno no explica respuestas no específicas más amplias, como las observadas en plantas que sobreviven a un patógeno y adquieren resistencia a patógenos que nunca antes habían encontrado.

Tales aumentos inespecíficos de las respuestas inflamatorias y de defensa microbiana del huésped han apuntado a la opinión de que están involucrados otros actores celulares que pueden responder a una amplia gama de patógenos o irritantes con una mayor sensibilidad después de la recuperación de un estímulo inflamatorio inicial no relacionado. De hecho, tales características de la memoria inflamatoria persisten incluso en ausencia de linfocitos B y linfocitos T.

La identificación de cambios moleculares y funcionales duraderos en macrófagos y células asesinas naturales después de la exposición de sus receptores tipo Toll a péptidos microbianos amplió la lente de la memoria inmunológica para abarcar células inmunes innatas, que, a diferencia de la inmunidad adaptativa, puede iniciarse de una manera no específica del patógeno. Poco después de estas primeras ideas mecanicistas, Netea y sus colegas acuñaron el término "inmunidad entrenada" para describir la memoria inflamatoria en las células inmunes innatas. Expandiendo el paradigma de la memoria a células fuera del sistema inmune, descubrimos que las células madre epiteliales y progenitoras de la piel recuerdan sus encuentros inflamatorios con consecuencias duraderas y profundas para la aptitud y función de los tejidos. Informes similares de memoria en otras células madre tisulares y/o progenitoras han seguido, consolidando la noción de que las células tisulares de larga vida son propietarias esenciales de la memoria inflamatoria.

#### Tolerancia innata e inmunidad entrenada

Las adaptaciones inflamatorias en las células inmunes innatas pueden aumentar las respuestas secundarias (cebado inmune o inmunidad

entrenada) o amortiguarlas (tolerancia) para asegurar la aptitud del huésped. Un estudio histórico realizado por **Medzhitov** y sus colegas exploró la base molecular de estos fenómenos mediante el examen de las respuestas de los macrófagos al lipopolisacárido bacteriano (LPS). Curiosamente, los genes proinflamatorios, por ejemplo, IL6, mostraron un comportamiento "tolerante", perdiendo marcas activas de cromatina en sus promotores y mostrando una transcripción amortiguada después de una segunda exposición a LPS. Por el contrario, los genes antimicrobianos mostraron un comportamiento de "cebado", con una mayor expresión tras la reestimulación de LPS. Esta respuesta transcripcional aumentada se atribuyó a un reclutamiento más rápido de ARN polimerasa II a promotores de genes cebados.

La respuesta de cebado génico descubierta por **Foster** et al. se denominó más tarde "inmunidad entrenada", y ahora se ha estudiado ampliamente en el contexto del desafío y/o inoculación de patógenos con patrones moleculares asociados a patógenos, como LPS y  $\beta$ -glucano. Sin embargo, los macrófagos generados *in vitro* y los monocitos sanguíneos circulantes solo sobreviven unos pocos días. Por lo tanto, los trabajos que examinaron la memoria en células de corta duración no explicaron las observaciones clínicas y epidemiológicas de que el entrenamiento innato a veces podría durar meses e incluso años.

Las vidas más largas de los macrófagos residentes en el tejido sobre los monocitos circulantes proporcionaron la vía necesaria para que los investigadores mostraran los efectos duraderos del cebado. Chen et al. encontraron que los efectos de una infección por gusanos persistieron durante 45 días en macrófagos pulmonares residentes e incluso se retuvieron en la transferencia de macrófagos a ratones ingenuos. Del mismo modo, Yao et al. encontraron que los recuerdos inducidos por la infección por adenovirus duraron aproximadamente 1 mes en macrófagos alveolares residentes en el tejido. Otras células inmunes residentes en los tejidos (por ejemplo, células linfoides innatas) también pueden ser entrenadas para proliferar de manera más robusta y producir citoquinas inflamatorias durante un nuevo desafío patógeno que ocurre meses después. En general, estos estudios apuntaron a la opinión de que las células de vida más larga pueden ser propietarios esenciales de la memoria inflamatoria prolongada.

Las células madre hematopoyéticas y sus progenitores multipotentes en la médula ósea dan lugar a linajes mieloides y linfocitos a lo largo de nuestras vidas. De hecho, el misterio de cómo el entrenamiento innato dura más que la corta vida útil de los macrófagos y monocitos se resolvió examinando a sus predecesores de larga vida. Una serie de elegantes estudios informaron que la vacunación BCG o β-glucano condiciona a los progenitores hematopoyéticos que habitan en la médula ósea, sesgando su destino hacia linajes mieloides con mayor actividad antimicrobiana. Sorprendentemente, la protección de BCG incluso se confirió a ratones no vacunados que recibieron macrófagos derivados de la médula ósea de ratones condicionados por BCG, lo que subraya la capacidad de los progenitores de larga vida para transmitir su entrenamiento inflamatorio a su progenie.

Las dietas occidentales cargadas de calorías también provocan potentes respuestas inflamatorias. Esto se agrava cuando se administra una dieta alta en grasas a ratones que carecen del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), un locus de susceptibilidad a la aterosclerosis bien conocido. En consecuencia, estos ratones muestran una reprogramación de las células progenitoras de granulocitos y monocitos a través de la detección de LDL oxidado por el inflamasoma NLRP3, un desencadenante clave que vincula la inflamación inducida por la dieta con el cebado inmune innato. Incluso después de regresar al chow estándar, los ratones previamente alimentados con una dieta occidental retuvieron un mayor número de monocitos y granulocitos circulantes con respuestas mejoradas a estímulos secundarios como el LPS.

La cuestión de cuánto tiempo se puede mantener la memoria inflamatoria y la protección contra patógenos permanece. Dada su capacidad para transmitir información a través de generaciones, nuestras células germinales son guizás las células más longevas del cuerpo. La herencia epigenética transgeneracional y el comportamiento de evitación de patógenos están bien documentados en Caenorhabditis elegans, pero de nuevo, la vida útil de estos gusanos es de solo 20-30 días. Aunque recientemente se informó de la transferencia paterna de inmunidad entrenada en ratones infectados con uno de varios patógenos diferentes, una investigación de seguimiento no observó la transferencia de memoria innata a través de generaciones, por razones aún poco claras. Aunque tal herencia lamarckiana de cebado inmune sigue

siendo muy debatida, los estudios anteriores sugieren que la persistencia del entrenamiento inflamatorio en el linaje hematopoyético puede depender críticamente de la vida útil de la célula dentro de la cual se codifica la memoria.

#### Memoria más allá de la inmunidad

Como el sistema inmune es prácticamente omnipresente en todos los tejidos, comunicaciones entre las células inmunes y tisulares son particularmente evidentes en los órganos de barrera, que rutinariamente se encuentran con ataques infecciosos e inflamatorios. Estas interacciones suelen estar mediadas por señales de citoquinas producidas por células inmunitarias activadas. Además de la detección del medio local de citoquinas, las células no inmunes también tienen la capacidad de detectar y responder directamente a los estímulos microbianos. Juntos, estos conceptos llevaron al campo a investigar la posibilidad de que la inmunidad entrenada, es decir, los recuerdos epigenéticos que las células retienen de sus experiencias inflamatorias, no puedan restringirse a las células hematopoyéticas.

Cuando la piel está expuesta transitoriamente al imiquimod, un estímulo inflamatorio agudo que activa una respuesta inmune tipo 17 que se asemeja a la psoriasis, su capacidad posterior para curar heridas aumenta. Como la re-epitelización durante la reparación de heridas depende de las células madre epidérmicas, se pueden desarrollar recuerdos epigenéticos de sus experiencias inflamatorias. Lo hacen reteniendo la accesibilidad a la cromatina en una cohorte de *loci* genómicos inducidos por la inflamación, mucho después de que la inflamación hubiera disminuido, y la transcripción hubiera regresado en gran medida a la línea de base. Estos "dominios de memoria" accesibles se recuerdan en un asalto secundario, cuando sus genes asociados se reactivaron rápidamente.

Recientemente, se ha descubierto que además de las respuestas de estrés provocadas por estímulos, por ejemplo, la inflamación inducida por células T helper, las células madre epiteliales también tienen la capacidad de recordar sus experiencias microambientales previas, identidades celulares y funciones. Las células madre que son responsables de generar cabello, por ejemplo, pueden salir de su nicho en el folículo piloso y reparar la barrera epidérmica comprometida al tiempo que recuerdan

su origen, conservando notablemente la capacidad de hacer cabello incluso después de adquirir su nueva identidad epidérmica.

Los roles emergentes para las interacciones entre células madre inmunes y tejidos aumentaron el interés de que la memoria duradera en progenitores de células no inmunes también puede ser la base de las adaptaciones inflamatorias en otros tejidos. De hecho, el concepto de memoria inflamatoria se ha extendido recientemente a los epitelios nasales, intestinales y pancreáticos. También se han descrito estados similares a la memoria tras una lesión muscular. La exposición inflamatoria transitoria protegió las células acinares pancreáticas del daño posterior y limitó la liberación de enzimas pancreáticas cáusticas en el parénquima. Por lo tanto, además de los tejidos de barrera, los límites epiteliales de nuestros órganos secretores internos también se ven reforzados por la educación inflamatoria, que se aprovecha para contener el daño tisular.

En los últimos 2 años, la importancia de la memoria inflamatoria en los tejidos epiteliales ha alcanzado nuevos niveles. En un estudio notable, **Belkaid** y sus colegas descubrieron que durante el embarazo, la exposición a una infección discreta eleva los niveles circulantes de IL-6, desencadenando la memoria inflamatoria dentro de las células epiteliales intestinales fetales que expresan IL-6R. Aunque la exposición a IL-6 materna circulante fue transitoria, el consiguiente recableado epigenético inducido por la inflamación del epitelio intestinal fetal persistió hasta la edad adulta. Como resultado, la descendencia preparada para la inflamación exhibió una mayor protección contra la infección por Salmonella.

Los medios por los cuales la memoria inflamatoria puede transmitirse a la descendencia proporcionan información sobre las observaciones realizadas sobre la hambruna holandesa de 1944, cuando los niños nacidos durante, pero no después de la hambruna, mostraron predisposición a las enfermedades metabólicas. Por lo tanto, está surgiendo una imagen en la que una célula debe experimentar directamente mediadores dañinos, inflamatorios o estímulos microbianos para ser arrastrada, y si esa célula es un progenitor, es capaz de transmitir su educación a su progenie. Estos estímulos pueden experimentarse en el sitio del daño o a través de la diseminación sistémica de mediadores.

Una pregunta importante aún sin respuesta es cuánto tiempo puede durar la memoria inflamatoria en las células no inmunes. Los estudios en ratones de laboratorio han sugerido que los recuerdos epigenéticos pueden durar meses. Pero, es importante tener en cuenta que los ratones de laboratorio se crían en condiciones relativamente estériles y en gran medida protegidos de la miríada de factores estresantes ambientales que de otro modo podrían aumentar o atenuar un recuerdo de exposición a un patógeno, herida u otro estímulo inflamatorio con el tiempo. En el futuro, el estudio de la durabilidad y reversibilidad de la memoria inflamatoria en tejidos humanos o ratones salvajes puede proporcionar información fisiológica sobre estos parámetros.

#### Mecanismos de la memoria

Desde el inicio del cebado inflamatorio o inmunidad entrenada como concepto, sus raíces se han arraigado en mecanismos epigenéticos codificados a nivel de cromatina. Después de un desencadenante inflamatorio o microbiano inicial. las células modifican la accesibilidad de las histonas y la cromatina para activar la transcripción inflamatorios, de genes antimicrobianos y asociados al estrés. Aunque la mayoría de estos genes vuelven a su estado epigenético basal poco después de la retirada del estímulo, una cohorte tarda en resolver las marcas H3K4me1 en potenciadores y/o marcas promotores proximales. H3K4me3 cromatina también permanece accesible en estos loci genéticos asociados, lo que permite el rápido reclutamiento de la ARN polimerasa II y la activación transcripcional en un desencadenante secundario. Cómo una célula decide cuál de la miríada de genes activados durante la inflamación se marcará y mantendrá en estado cebado, si las modificaciones de histonas son suficientes para mantener los dominios de memoria en una configuración abierta en ausencia de inflamación, y qué explica la amplia gama de estímulos secundarios distintos (microorganismos, metabolitos y lesiones) que es capaz de desencadenar esta memoria son preguntas que permanecen. Mientras que los principios subyacentes que guían estos procesos de toma de decisiones han sido durante mucho tiempo esquivos, estudios recientes han comenzado a arrojar luz sobre las respuestas a estas preguntas.

Al sondear la maquinaria nuclear responsable de mejorar las modificaciones de H3K4me3 en genes inmunes entrenados, Mhlanga y sus colegas descubrieron UMLILO, un ARN no codificante largo que, al igual que los otros genes inmunes en el locus, se regula al alza tras la exposición de monocitos a β-glucano. Tras la activación del gen, a medida que se forman los dominios de topológicamente, cromatina asociados promotores de genes inmunes se acercan a UMLILO, que luego dirige los modificadores de histonas WDR5 y MLL5 a estos genes, mejorando marcas H3K4me3 y aumentando sensibilidad encuentros inflamatorios posteriores.

Las modificaciones de histonas, como H3K4me1 y H3K4me3, generalmente se consideran reflejos de un estado de cromatina ya abierto. Por el contrario, existen múltiples ejemplos de factores de transcripción que pueden unirse a estas enzimas modificadoras de histonas, así como factores de transcripción que pueden actuar como factores pioneros para unirse a nucleosomas y abrir directamente la cromatina.

Al sondear cómo se establece la accesibilidad a la cromatina en los *loci* entrenados por la inflamación, los investigadores se han sentido particularmente atraídos por los factores de transcripción sensibles a la inflamación que se activan al exponerse a citoquinas o estímulos microbianos. Por ejemplo, los miembros de la familia STAT son inducidos rápidamente por la señalización JAK-STAT aguas abajo de varias citoquinas; NF-kB se libera de su inhibidor tras la señalización del receptor TNF o Toll-like; y los niveles de C/EBPB pueden elevarse a través de una de varias vías asociadas a la inflamación. En el primer estudio de este tipo, Sun y sus colegas demostraron que las células asesinas naturales activan STAT1 y STAT4 a continuación de IFNa e IL-12, respectivamente, y que los STATs son esenciales para la respuesta inicial que conduce al establecimiento de la memoria epigenética inflamatoria. Del mismo modo, una respuesta de tipo 17 en la piel conduce a la activación de STAT3, y esto también es esencial para establecer la memoria epigenética en las células madre epidérmicas. Aunque los STATs no han sido implicados en la estimulación β-glucano de la memoria inflamatoria, un estudio sobre progenitores hematopoyéticos mostró que C/EBPB podría tener una función análoga en el sentido de que participa en el establecimiento de la memoria epigenética en estas células.

Recientemente, Larsen et al. descubrieron que establecer la memoria requiere no solo un factor específico del estímulo, por ejemplo, LOS STATs, para especificar los genes inflamatorios que se activarán y abrir sus dominios de memoria de novo, sino también el factor de transcripción general sensible al estrés FOS y uno de sus socios heterodiméricos de la familia AP-1, como JUN, para posteriormente obtener acceso, remodelar la cromatina y activar la transcripción. Una vez que se ha abierto la cromatina, los factores de transcripción preexistentes independientes de la inflamación obtienen acceso y pueden unirse y retenerse en los loci de memoria. Junto con las modificaciones de historias asociadas, estos factores de transcripción preexistentes preservan la accesibilidad mucho después de que la inflamación y los factores de transcripción sensibles al estrés ya no estén presentes. Aunque mantener abiertos los dominios de memoria no es suficiente para impulsar la transcripción sostenida en la mayoría de los genes asociados a la memoria, los factores pioneros, por ejemplo, los STAT, ya no son necesarios para que FOS obtenga acceso y reactive la transcripción de genes asociados a la memoria. De esta manera, el recuerdo de la memoria puede ser desencadenado por una amplia gama de tensiones celulares generales, la mayoría, si no todas, de las cuales desencadenan FOS.

Al aprovechar un análisis en profundidad de las bases de datos existentes sobre respuestas inflamatorias y recuerdos en una amplia gama de células humanas y de ratón, los factores AP-1 asociados a FOS emergen como un probable componente universal esencial para el establecimiento y la recuperación de la memoria. En general, estos hallazgos recientes han proporcionado una explicación molecular de por qué los tejidos y los animales que sobreviven a una infección inicial a menudo están sensibilizados para responder más rápidamente y a una gama más amplia de estímulos secundarios en el próximo asalto.

#### Memoria y mala adaptación

Aunque juegan un papel primordial para la supervivencia del huésped a corto plazo, muchos factores que median la protección del huésped y la reparación de tejidos pueden a largo plazo, si no se controlan, impulsar patologías inflamatorias y cáncer. Este aspecto de Jekyll y Hyde de la biología también es evidente cuando se modulan los puntos

de ajuste inflamatorios en células con inmunidad entrenada. Los trastornos inflamatorios epiteliales crónicos con patologías remitente-recurrentes a menudo reaparecen en la misma área de tejido. La psoriasis, por ejemplo, es una enfermedad inflamatoria de la piel que comúnmente se manifiesta en placas eritematosas en llamas que resultan de la hiperproliferación epitelial. Sorprendentemente, durante la remisión o después de una intervención terapéutica exitosa, las placas disminuyen y la piel puede verse fenotípicamente normal. A pesar de lograr una resolución macroscópica, el perfil transcripcional de la piel resuelta ha revelado la persistencia de genes relacionados con la enfermedad que la distinguen de la piel sana no involucrada. Aunque los elementos epigenéticos de la inmunidad entrenada aún no se han determinado en la psoriasis humana, la inflamación similar a la psoriasis en ratones sí produce células madre epidérmicas primarias para desencadenantes posteriores.

Una sensibilización similar y una patología recurrente están implicadas en las enfermedades alérgicas y la enfermedad inflamatoria intestinal. De hecho, aunque el entrenamiento inflamatorio materno de las células madre intestinales protegió a la descendencia de la infección, también empeoró la patología en un modelo de colitis. La patología de la enfermedad inflamatoria intestinal está impulsada por ciclos repetidos de lesión y reparación epitelial colónica y, en última instancia, resulta en una ruptura catastrófica de la función gastrointestinal. Se ha demostrado que la modelización del daño epitelial cíclico in vitro da lugar a una acumulación progresiva de disfunción de células madre, marcas epigenéticas en genes inflamatorios y una mayor expresión de mediadores inflamatorios, culminando en un fallo regenerativo. También se ha observado disminución de la destreza regenerativa tras amputaciones repetidas de en ajolotes extremidades. La marcada dicotomía entre el daño agudo que puede reforzar la maquinaria de reparación y el daño repetitivo que promueve un estado inflamatorio crónico que dificulta la curación, subraya los inconvenientes de usar el entrenamiento epigenético como una ayuda para la aptitud de los tejidos.

En general, demasiado de algo bueno puede, de hecho, ser perjudicial. Por lo tanto, es tentador especular que los efectos acumulativos del daño tisular inflamatorio a lo largo de nuestras vidas son un factor clave del envejecimiento celular y del organismo. De hecho, los factores inflamatorios

se han relacionado con el acortamiento de los telómeros y las células madre de tejidos envejecidos a menudo acumulan marcas epigenéticas en *loci* inflamatorios. Los recuerdos epigenéticos también pueden ser la base de las consecuencias perjudiciales de COVID-19, como el COVID largo.

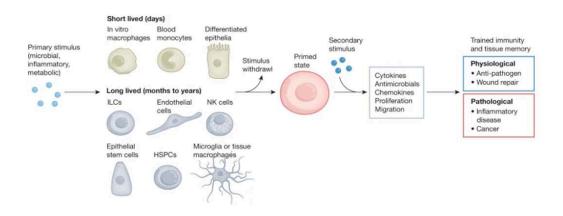
Recientemente, se demostró que los progenitores hematopoyéticos de pacientes con COVID-19 retienen alteraciones epigenómicas que se transmiten, a través de la diferenciación, a las progenies innatas de células inmunes. Estos cambios en los progenitores hematopoyéticos circulantes varían con la gravedad de la enfermedad y pueden persistir durante meses a 1 año, hallazgos que podrían tener profundas implicaciones para millones de sobrevivientes que han superado el virus pero ahora son vulnerables a afecciones secundarias. En línea con un papel de la hematopoyesis que impulsa las respuestas desadaptativas sistémicas, un estudio reciente ha descubierto que las células madre y progenitoras hematopoyéticas entrenadas con IL-1 en la enfermedad periodontal potenciaron la artritis a través de la hiperinflamación.

El vínculo entre las heridas y el cáncer también ha sido apreciado durante mucho tiempo, y el cáncer a menudo se conoce como una herida que nunca se cura. Hace tres décadas, se demostró que los pollos infectados con el virus del sarcoma de Rous presentaban una patología normal, pero después de una lesión, desarrollaron tumores a lo largo del sitio de la herida. Del mismo modo, también se ha demostrado que los ratones mutantes que curan heridas más rápido muestran una mayor sensibilización a los estímulos oncogénicos. Más recientemente, se ha demostrado que las aberraciones en la diafonía epitelial-inmune están en las raíces de al menos algunas de estas conexiones. Así, cuando el páncreas experimenta lesiones simultáneas y ataques oncogénicos KRAS, surge en varios días un estado epigenético asociado al cáncer que implica un "interruptor de cromatina" de acinar a neoplasia impulsado por una alarmina, IL-33, producida por las células epiteliales pancreáticas.

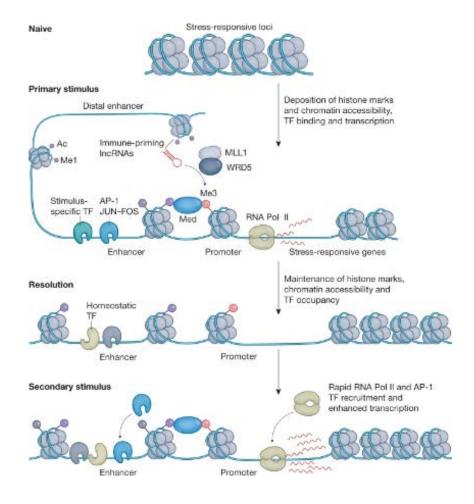
Reduciéndose al papel de la memoria inflamatoria y la susceptibilidad al cáncer, se ha descubierto recientemente que durante un ataque cardíaco, los monocitos que habitan en la médula ósea son tolerados por señales inflamatorias sistémicas, lo que resulta en una mayor susceptibilidad al cáncer

de mama en ratones y en humanos. Curiosamente, los monocitos arrastrados mostraron actividad inmunosupresora en el sitio del tumor, lo que permitió que las células cancerosas florecieran incluso en presencia de un sistema inmunológico. Otro estudio encontró que el entrenamiento inflamatorio de las propias células generadoras de tumores también puede conferir una mayor susceptibilidad al cáncer. Aunque la pancreatitis aguda mitiga el daño tisular posterior, también predispone potentemente a las células acinares a la transformación maligna tras un asalto oncogénico. Por el contrario, el entrenamiento  $\beta$ -glucano de

los monocitos aumenta las respuestas inmunes antitumorales al cáncer de páncreas, lo que sugiere que existen controles y equilibrios específicos del compartimento celular para preservar una mayor capacidad de respuesta y limitar las consecuencias adversas de la memoria inflamatoria. Finalmente, de manera similar a los vínculos entre la dieta occidental y la memoria inflamatoria en progenitores hematopoyéticos, se ha encontrado que el ácido palmítico dietético, pero no el aceite de oliva más saludable, promueve la memoria epigenética prometásica en carcinomas orales y melanomas.

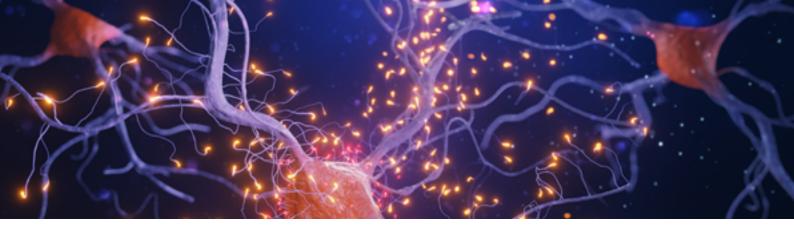


Las células de vida corta y larga en nuestros tejidos detectan y responden a estímulos inflamatorios, metabólicos y microbianos y mantienen un estado de alerta incluso después de la retirada de los estímulos iniciales. Las células preparadas son capaces de responder más rápidamente a los desencadenantes secundarios, que proporcionan funciones antipatógenas y pro-reparación. Cuando no se controlan, estas mismas células cebadas pueden alimentar patologías inflamatorias y dar lugar a cánceres. HSPC: célula madre hematopoyética y célula progenitora; ILC: célula linfoide innata; NK: asesino natural.



Mecanismos de Memoria. Después de un estímulo primario, se abre un subconjunto de loci sensibles al estrés, 'dominios de memoria', ubicados dentro de regiones distales (potenciadoras) de genes clave de memoria inflamatoria. La accesibilidad es posible gracias a los factores de transcripción específicos de estímulos (TF) que tienen la capacidad de reconocer y unirse a sus motivos en cromatina que de otro modo sería cerrada. Una vez que el dominio de memoria es accesible, el amplio TF FOS sensible al estrés, que heterodimeriza con otros miembros de la familia AP-1 (por ejemplo, JUN), obtiene acceso junto con varios TF homeostáticos que también tienen motivos de unión dentro de estos dominios. Durante esta fase inflamatoria, se transcriben ciertos ARN largos no codificantes (IncRNAs) inmunocebadores, que se unen al complejo Mediador (Med), que reúne topológicamente a los potenciadores activados por estímulos con sus promotores genéticos para iniciar la transcripción mediada por la ARN polimerasa II (Pol II). Tanto los TF como los lncRNAs pueden unirse y reclutar modificadores de histonas, en particular, H3K4me1 en potenciadores y H3K4me3 en promotores. Una vez que la inflamación y el estrés han disminuido, mientras que la expresión de TF específicos de estímulos, FOS y IncRNA disminuye, los TF homeostáticos y estas modificaciones de histonas mantienen los genes asociados a la memoria preparados, pero en gran medida transcripcionalmente inertes. En este estado de memoria abierta, el TF FOS, activado por una amplia gama de tensiones, puede operar independientemente de los "factores pioneros" de apertura de cromatina para recordar rápidamente la transcripción asociada a la memoria en genes asociados a la memoria. Ac: acetilación; Me: metilación.

Naik, S., Fuchs, E. Inflammatory memory and tissue adaptation in sickness and in health. Nature 607, 249-255 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04919-3



# LA PÉRDIDA HEMATOPOYÉTICA DE CROMOSOMA Y **AUMENTA LA MORTALIDAD POR FIBROSIS Y FALLO** CARDÍACO

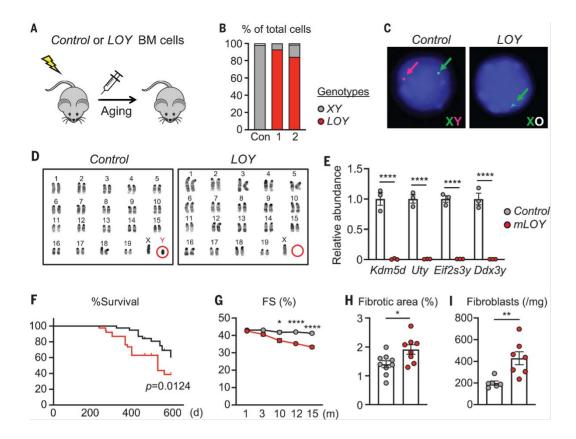
La pérdida en mosaico del cromosoma Y durante el envejecimiento tiene importantes repercusiones para la salud masculina. Aunque el cromosoma Y es el más pequeño y contiene pocos genes, sus funciones no se comprenden completamente. Se ha observado, sin embargo, que la pérdida en mosaico del cromosoma Y en las células sanguíneas ocurre con frecuencia con la edad, y esta alteración se asocia con diversas afecciones médicas. Sano et al. modelaron este proceso en ratones reconstituyendo su médula ósea con células que carecen del cromosoma Y. Los ratones resultantes eran propensos a la fibrosis y la disminución de la función cardíaca, especialmente en el contexto de la sobrecarga de presión, pero se beneficiaron del tratamiento con un anticuerpo contra el factor de crecimiento transformador β. Los humanos con pérdida del cromosoma Y en la sangre también tienen un mayor riesgo de patología cardíaca, lo que respalda la relevancia clínica de estos hallazgos.

La pérdida del mosaico hematopoyético del cromosoma Y (mLOY) se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y enfermedades relacionadas con la edad en los hombres, pero las relaciones causales y mecanicistas aún no se han establecido. **Soichi Sano** y colegas del Hematovascular Biology Center, Robert M. Berne Cardiovascular Research Center, en la University of Virginia School of Medicine, en Charlottesville, y del Department of Cardiovascular Medicine, en la Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine, de Osaka, en Japón, mostraron que los ratones machos reconstituidos con células de médula ósea que carecen del cromosoma Y muestran una mayor mortalidad y patologías profibróticas relacionadas

con la edad, incluida la función cardíaca reducida. Los macrófagos cardíacos que carecían del cromosoma Y exhibieron polarización hacia un fenotipo más fibrótico, y el tratamiento con un anticuerpo neutralizante del factor de crecimiento transformador B mejoró la disfunción cardíaca en ratones mLOY. Un estudio prospectivo reveló que mLOY en la sangre se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca. En conjunto, estos resultados indican que el mLOY hematopoyético contribuye causalmente a la fibrosis, la disfunción cardíaca y la mortalidad en los hombres.

El cromosoma Y específico del hombre es relativamente pequeño en tamaño y contiene un número limitado de genes que regulan la determinación del sexo y la espermatogénesis. Más allá de la determinación del sexo, hay una escasez de información sobre el papel biológico del cromosoma Y, en parte debido a los desafíos en la determinación de la variación genética causada por las secuencias de repetición inter e intracromosómicas. Sin embargo, los conocimientos sobre el papel fisiológico del cromosoma Y pueden ser ayudados por estudios que abordan la pérdida en mosaico del cromosoma Y (mLOY) en la sangre, una condición en la que una fracción de las células hematopoyéticas muestran una pérdida del cromosoma Y. Este fenómeno es la mutación postcigótica más prevalente en los leucocitos. La frecuencia de mLOY hematopoyético aumenta con la edad y el tabaquismo y se asocia con la condición de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP). Aunque la tecnología para evaluar mLOY está evolucionando, recientemente se ha informado que mLOY es detectable en el 40% de los hombres de 70 años y el 57% de los hombres de 93 años. La pérdida del cromosoma Y es frecuente en las neoplasias hematológicas malignas y puede ser un factor en el pronóstico de estas enfermedades. Mientras que la mayoría de los hombres con mLOY nunca progresan a un cáncer hematológico, los estudios epidemiológicos han demostrado que mLOY en la sangre se asocia con una vida útil más corta y una mayor incidencia de diversas enfermedades asociadas a la edad, incluidos los tumores sólidos y la enfermedad

de Alzheimer. Además, mLOY se ha asociado previamente con eventos cardiovasculares mayores secundarios en pacientes ateroscleróticos después de la endarterectomía carotídea y con ataque cardíaco y accidente cerebrovascular previos autoinformados al inicio en el estudio del Biobanco del Reino Unido. Se ha reportado que mLOY es en parte una manifestación de inestabilidad genómica hereditaria y un marcador de envejecimiento biológico.



SOICHI SANO S et al. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality. SCIENCE, 14 Jul 2022, Vol 377, Issue 6603, pp. 292-297.

DOI: 10.1126/science.abn3100.



## LA LOCALIZACIÓN NUCLEAR PREDICE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN CÁNCER

Un análisis de una sola célula sugiere que la ubicación 3D de los cromosomas en el núcleo celular contribuve a su probabilidad de estar involucrados en los reordenamientos genómicos asociados con el cáncer.

Las células humanas normales tienen dos copias de cada cromosoma. Por el contrario, muchas células cancerosas tienen un número anormal de cromosomas, ya sea que tengan copias adicionales o carezcan de algunas. La razón más común para tales anomalías es el resultado de una división celular defectuosa, específicamente, una falla en la distribución de los cromosomas de la célula por igual entre las dos células hijas recién formadas.

Klaasen et al. informan que la ubicación 3D de los cromosomas en el núcleo antes de la división celular afecta su probabilidad de ser divididos incorrectamente en las células hijas. Los autores se propusieron responder a una pregunta simple. ¿Todos los cromosomas tienen la misma probabilidad de ser mal segregados durante la división celular? Para abordar esto, Klaasen y sus colegas recurrieron a varios tipos de células humanas cultivadas en condiciones que promueven la segregación cromosómica durante la división. Utilizaron la secuenciación de ADN de células individuales para monitorizar globalmente los conjuntos de cromosomas en todas las células hijas. Sorprendentemente, sus resultados indican que no todos los cromosomas se segregan erróneamente con la misma frecuencia. Algunos eran más propensos que otros a ser incorporados incorrectamente en las células hijas, o a encontrarse en estructuras llamadas micronúcleos, que son estructuras aberrantes similares a núcleos que a menudo contienen solo un cromosoma y pueden formarse durante la división celular defectuosa.

Los autores identificaron una correlación robusta con la ubicación 3D de un cromosoma en el núcleo antes de la división celular. Los cromosomas que generalmente estaban posicionados más periféricamente y más cerca de la membrana del núcleo eran más propensos a ser mal segregados que los cromosomas que residían en el centro del núcleo. Klaasen et al. utilizaron varios métodos para demostrar que la ubicación de un cromosoma puede determinar su destino. Lo más revelador es que la conexión artificial de un cromosoma que normalmente estaba ubicado en el centro, de modo que se reubicó en la periferia nuclear, resultó en su segregación errónea más frecuente. Los cromosomas periféricos tardaron más en alinearse adecuadamente en el medio de la célula en división, en lo que se conoce como la placa de metafase, que los cromosomas centrales.

Estas observaciones sugieren un modelo para el mecanismo que se basa en lo que sabemos sobre cómo se comportan los cromosomas durante la división celular. A medida que la célula comienza a dividirse durante la etapa de prometafase del ciclo celular, se desarrolla una estructura alargada llamada huso mitótico, formada por filamentos de proteínas llamados microtúbulos; esto se une al centrómero de cada cromosoma, ayudando a alinear los cromosomas en el medio de la célula en división. Posteriormente, durante la etapa de anafase de la división celular, el huso tira de los cromosomas a las dos células hijas recién formadas.

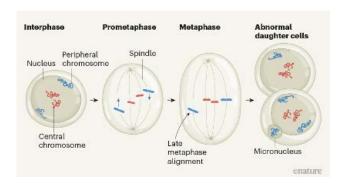
Klaasen et al. proponen que los cromosomas periféricos tienen más probabilidades de estar mal segregados que los cromosomas centrales porque tardan más en viajar al centro de la célula para alinearse, y también tardan más en orientarse, como se observó en los experimentos de imagen. El retraso resultante en preparar los cromosomas para la división podría aumentar la probabilidad de su segregación errónea.

Desde hace tiempo se sabe que los cromosomas se colocan de forma no aleatoria en el núcleo celular durante la etapa de interfase del ciclo celular, que ocurre antes de la división. La localización de los cromosomas en relación con la periferia nuclear se correlaciona con el tamaño cromosómico y la actividad transcripcional global, con cromosomas más pequeños y transcripcionalmente activos situados preferentemente en el centro del núcleo. De acuerdo con esos hallazgos, Klaasen et al. observan una contribución del tamaño de los cromosomas a la frecuencia de segregación errónea. Los nuevos resultados sugieren que la posición cromosómica también tiene un papel en garantizar la segregación cromosómica adecuada.

Un número aberrante de cromosomas, o aneuploidía, se asocia con afecciones como el síndrome de Down, pero también es un sello distintivo particularmente prominente de ciertos tipos de cáncer. Además, se ha demostrado previamente un papel para el posicionamiento 3D de los cromosomas en el cáncer para otro tipo común de reordenamiento del genoma relacionado con el cáncer, conocido como translocación cromosómica. Tales reordenamientos ocurren cuando los fragmentos cromosómicos generados por dos roturas en el ADN se vuelven a unir incorrectamente para formar cromosomas híbridos. El seguimiento de células vivas mostró que las translocaciones se forman preferentemente entre cromosomas que están muy juntos en el núcleo en la interfase. Por lo tanto, parece que la ubicación 3D de los cromosomas puede contribuir al reordenamiento del genoma que promueve el cáncer de múltiples maneras.

Finalmente, está bien establecido que los tipos de reordenamiento genómico y los cromosomas involucrados en los defectos nucleares a menudo varían entre tumores en diferentes tejidos. Este fenómeno es causado, en parte, por la selección del crecimiento, la proliferación preferencial de células que tienen ventajas de crecimiento como resultado de los reordenamientos genéticos específicos que contienen. El trabajo de Klaasen

y sus colegas sugiere que, además, la posición 3D de los cromosomas podría contribuir a dicha especificidad tisular de los reordenamientos genómicos en el cáncer, al afectar a aquellos cromosomas involucrados en la aneuploidía. Esta idea es consistente con la observación de que la disposición de los cromosomas en el espacio 3D es a menudo específica del tejido.



#### Consecuencias de la posición nuclear de un

cromosoma. Klaasen et al. analizaron las células humanas e informan que los cromosomas encontrados en ubicaciones periféricas del núcleo en la etapa de interfase del ciclo celular tienen más probabilidades de dar lugar a anomalías que los cromosomas ubicados en las regiones nucleares centrales. El huso es una estructura que permite la partición cromosómica en células hijas en la división celular. Los cromosomas periféricos pueden tardar más que los cromosomas centrales cuando se mueven (flechas azules) para hacer el contacto adecuado con los componentes del huso en una etapa del ciclo celular llamada prometafase. Los cromosomas periféricos tardan más que los cromosomas centrales en alinearse en el medio de una célula en división en la metafase. Estas anomalías pueden dar lugar a que los cromosomas periféricos no se incluyan correctamente en el núcleo recién formado de una célula hija. Por lo tanto, pueden surgir defectos, como un número anormal de cromosomas nucleares y la formación de una estructura que contiene cromosomas llamada micronúcleo.

Guin K, Misteli T. Location in the nucleus foretells chromosome anomalies. Nature doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-01865-y Klaasen, S. J. et al. Nature, Jul 13, 2022. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04938-0 (2022).



#### COMPARACIÓN DEL CONECTOMA CEREBRAL ENTRE **RATONES Y HUMANOS**

En las últimas décadas, el ratón se ha convertido en un organismo modelo para la investigación del cerebro. Debido a la estrecha similitud evolutiva de los canales iónicos, los receptores sinápticos y otros componentes moleculares clave del cerebro con los de los humanos, se ha asumido la similitud correspondiente para los circuitos neuronales corticales. Sin embargo, se requieren estudios conectómicos comparativos de resolución sináptica para determinar el grado en que la estructura del circuito ha evolucionado entre las especies. Utilizando microscopía electrónica tridimensional, Loomba et al. compararon la conectividad sináptica de la corteza humana/macaca y del ratón. Aunque las células humanas son mucho más grandes en comparación con las neuronas de ratón y son más numerosas, en promedio, no reciben más sinapsis. Y, aunque hay tres veces más interneuronas en la corteza humana que en el ratón, la relación excitación-inhibición es similar entre las especies.

El análisis del cerebro humano es un objetivo central de la neurociencia, pero por razones metodológicas, la investigación se ha centrado en organismos modelo, el ratón en particular. Debido a que se encontró una homología sustancial a nivel de canales iónicos, programas transcripcionales y tipos neuronales básicos, también se ha asumido una fuerte similitud de los circuitos neuronales entre las especies. Sin embargo, falta una prueba rigurosa de la configuración de los circuitos neuronales locales en ratones versus humanos, en particular, en la materia gris de la corteza cerebral.

El aumento de aproximadamente 1000 veces en el número de neuronas es el cambio evolutivo más obvio de las propiedades de la red neuronal de ratón a humano. Sin embargo, no está claro si la estructura de los circuitos corticales locales también ha cambiado. Datos recientes de análisis transcriptómicos han indicado un aumento en la proporción de interneuronas inhibitorias de ratón a humanos. Pero no se sabe cuál es el efecto de tal cambio en las configuraciones de circuitos que se encuentran en la corteza cerebral humana. Sin embargo, esto es de particular interés también para el estudio de los trastornos neuropsiquiátricos porque en estos, la alteración del equilibrio sináptico inhibitorio a excitatorio se ha identificado como un posible sustento mecanicista.

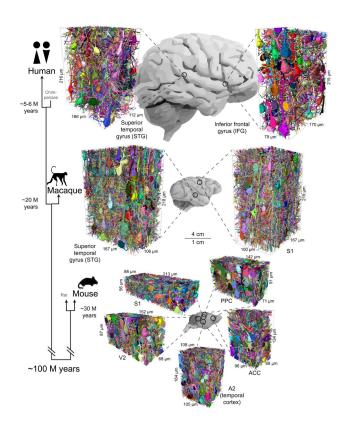
Sahil Loomba y colegas del Department of Connectomics, del Max Planck Institute for Brain Research en Frankfurt, Alemania, y la Facultad de Ciencias de la Radboud University, en Nijmegen, utilizaron mejoras metodológicas Holanda, recientes en conectómica para adquirir datos de un macaco y dos individuos humanos, utilizando biopsias de la corteza temporal, parietal y frontal. El tejido humano se obtuvo de intervenciones neuroquirúrgicas relacionadas con la extirpación del tumor, en las que se recolectó tejido de la vía de acceso que no se vio afectado principalmente por la enfermedad subvacente. Una preocupación clave en el análisis del tejido del paciente humano ha sido la relación con la cirugía de epilepsia, cuando la enfermedad subvacente ha requerido a menudo un tratamiento de un año con productos alterando plausiblemente farmacéuticos,

conectividad sináptica. Por lo tanto, el análisis del tejido de cirugía no epiléptica parecía de particular importancia. También se incluyeron datos de un macaco, que no se sabía que tuviera ninguna patología relacionada con el cerebro.

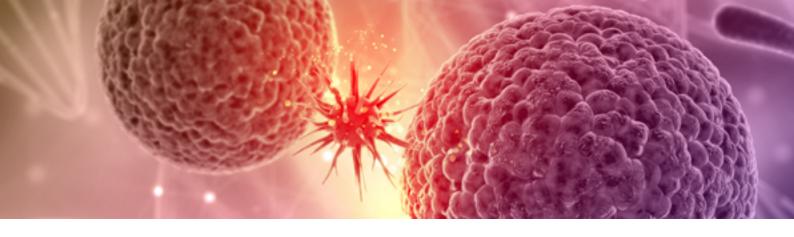
Los autores obtuvieron datos de microscopía electrónica tridimensional de la corteza temporal y frontal de la corteza humana y temporal y parietal de los macacos. A partir de estos, hicieron reconstrucciones conectómicas y las compararon con cinco conectomas de la corteza del ratón. Sobre la base de estos datos, pudieron determinar el efecto de la expansión de aproximadamente 2.5 veces del grupo de interneuronas en la corteza macaca y humana en comparación con el del ratón. Contrariamente a lo esperado, el equilibrio sináptico inhibitorio a excitatorio en las neuronas piramidales en macacos y corteza humana no se alteró sustancialmente. Más bien, el grupo de interneuronas se expandió selectivamente para las interneuronas de tipo bipolar, que prefieren la inervación de otras interneuronas, y que aumentaron aún más su preferencia por la inervación de interneuronas del ratón al humano. Estos cambios fueron cada uno de ellos múltiples, produciendo en efecto una red de interneuronas a interneuronas expandida aproximadamente 10 veces en la corteza humana que solo está escasamente presente en el ratón. La cantidad total de entrada sináptica a las neuronas piramidales, sin embargo, no cambió de acuerdo con el triple engrosamiento de la corteza; más bien, se encontró un modesto aumento de aproximadamente 12 000 entradas sinápticas en ratones a aproximadamente 15 000 en humanos.

Las principales células de la corteza cerebral, las neuronas piramidales, mantienen un equilibrio de entrada inhibitorio a excitatorio casi constante y una entrada sináptica total a lo largo de 100 millones de años de divergencia evolutiva, lo que es particularmente notable con la expansión concomitante de 1000 veces del tamaño de la red neuronal y el aumento de 2.5 veces de las interneuronas inhibitorias del ratón al humano. Más bien, el cambio de red clave de ratón a humano es una expansión de casi un orden de magnitud de una red de interneuronas a interneuronas que está prácticamente ausente en el ratón, pero constituye una parte sustancial de la red cortical humana. Si esta nueva red se crea principalmente a través de la expansión de los tipos neuronales existentes, o si está relacionada con la creación de nuevos subtipos de interneuronas, requiere más estudio.

El descubrimiento de este componente de red en la corteza humana fomenta el análisis detallado de su función en la salud y la enfermedad.



Loomba S et al. Connectomic comparison of mouse and human cortex. SCIENCE, 23 Jun 2022, Vol 377, Issue 6602. DOI: 10.1126/science.abo0924



#### CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER EN BASE A LA REPETICIÓN DE SEGMENTOS GENÓMICOS (COPY **NUMBER VARIATION)**

La clasificación de los cánceres de acuerdo con las características genómicas subvacentes puede ayudar a la estratificación de los pacientes en subgrupos para una atención clínica personalizada. Dos artículos en *Nature* informan sobre sistemas de clasificación basados en números de copia de repetición en todos los tipos de cáncer y los mecanismos del origen del cáncer, lo cual proporciona rutas para la terapia dirigida.

Aunque se sabe que las aberraciones cromosómicas somáticas a gran escala son comunes en el cáncer, no se habían categorizado exhaustivamente en todos los cánceres. Con este fin, tanto Drews et al. como Steele et al. utilizaron datos de matriz de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) para obtener lecturas de número de copia y cigosidad en todo el genoma.

Drews et al. analizaron 7880 cánceres que representaban 33 tipos de tejidos. Idearon un sistema de clasificación utilizando modelos mixtos de cinco características de número de copia que incorporan las longitudes, intensidades y frecuencias de los cambios de número de copia en los genomas. Sus análisis dieron como resultado 17 firmas distintas de número de copia (denominadas CX1-CX17). Para determinar hasta qué punto las firmas reflejaban distinciones biológicas y clínicas, Drews et al. incorporaron datos de perfiles ómicos (como secuenciación de ADN, metilación de ADN y datos de transcriptómica) y datos de resultados clínicos de estas mismas muestras. El equipo descubrió que varias firmas de números de copia

se asociaban con características moleculares subyacentes, proporcionando así información mecanicista putativa sobre cómo surgieron estas firmas. Por ejemplo, las firmas CX1, CX6 y CX14 implicaron aberraciones a gran escala de cromosomas enteros o brazos cromosómicos, así como la mutación de genes relacionados con el ciclo celular, todo lo cual indicó defectos mitóticos como la causa. Las firmas adicionales se asociaron con la duplicación del genoma completo, la cromotripsis (ruptura cromosómica) o la amplificación del oncogén, nuevamente con correlatos moleculares que indicaron supuestos mecanismos causales.

Curiosamente, sus análisis identificaron tres firmas de recombinación homóloga deteriorada: CX2, CX5 v CX3, que mostraron perfiles distintos de mutación del gen de reparación del ADN, complejidad de los reordenamientos del ADN y estrés de replicación. Dado que los defectos en los mecanismos de reparación del ADN se están enfocando como una estrategia terapéutica emergente (y también influyen en la respuesta a las quimioterapias estándar), estas categorías pueden tener implicaciones para estratificar a los pacientes para el tratamiento personalizado. De hecho, los datos de resultados clínicos mostraron que si CX3 es más fuerte que el fondo definido por CX2, el clasificador predice la sensibilidad a la quimioterapia basada en platino.

Finalmente, Drews et al. investigaron formalmente las supuestas terapias dirigidas para cánceres que albergan las firmas mediante la extracción de datos de CRISPR in vitro, interferencia de ARN y pantallas de sensibilidad a los medicamentos. Algunas líneas celulares que muestran firmas particulares de números de copia mostraron pérdida de viabilidad cuando se dirigieron genes específicos (o sus productos proteicos), lo que proporciona pistas para hacer coincidir las clases de cáncer con las terapias dirigidas existentes, así como para identificar nuevos objetivos para el desarrollo futuro de fármacos

En su estudio, **Steele** et al. analizaron 9873 cánceres de 33 tipos de tejidos. Basándose en las características del número total de copias, el estado de heterocigosidad y el tamaño del segmento, identificaron 21 firmas de número de copia, denotadas CN1-CN21. Al igual que Drews et al., Steele et al. integraron otros datos de los cánceres para mostrar que firmas particulares se asocian con procesos biológicos causales probables, como la pérdida de heterocigosidad, cromotripsis o mutación de genes impulsores particulares. A diferencia de los análisis anteriores de firmas de mutación de un solo nucleótido en el cáncer, Steele et al. no encontraron asociaciones entre las firmas de número de copia y mutágenos exógenos particulares, lo que respalda aún más el origen de estas firmas de número de copia a partir de procesos celulares intrínsecos.

Steele et al. identificaron una firma con deficiencia en recombinación homóloga, CN17, que también asociaron con patrones de expresión génica hipóxica. Por lo tanto, la hipoxia podría ser un impulsor de la deficiencia de recombinación homóloga.

Utilizando células de sarcoma clasificadas por ploidía y simulaciones, Steele et al. mostraron que las firmas de número de copia pueden ser dinámicas durante la evolución del tumor; por ejemplo, un evento de duplicación del genoma completo puede convertir CN1 en CN2.

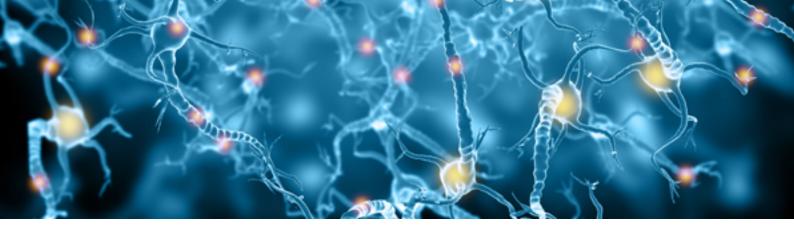
Es importante destacar que ambos equipos demostraron que sus análisis también son adecuados para otros tipos de datos genómicos del cáncer más allá de los datos de la matriz SNP, como la secuenciación del genoma completo, por lo que los métodos tienen una amplia aplicabilidad.

En general, las firmas identificadas por ambos equipos proporcionan recursos de clasificación útiles con potencial relevancia clínica. Será interesante comparar los dos sistemas de clasificación para ver si las muestras de cáncer se agrupan de manera similar por ambos métodos, y si las diferencias reflejan características biológicas relevantes que los métodos priorizan diferencialmente.

Drews, R. M. et al. A pan-cancer compendium of chromosomal instability. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-022-04789-9 (2022)

Steele, C. D. et al. Signatures of copy number alterations in human cancer. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-022-04738-6 (2022)

Burgess, D.J. Copy-number classifiers for cancer. Nat Rev Genet 23, 457 (2022). https://doi.org/10.1038/ s41576-022-00516-2.



#### MOVILIDAD DE LOS RETROTRANSPOSONES

Casi el 20% del ADN humano está compuesto por retrotransposones LINE-1 (L1). Estos elementos genéticos móviles dominan la historia evolutiva de la mayoría de los genomas de mamíferos. Los seres humanos no son una excepción: las proteínas codificadas en L1 actualmente orquestan toda la retrotransposición (ADN 'copiar y pegar' a través de un intermediario de ARN), como ahora lo confirman los análisis genómicos a escala poblacional.

Nuestro genoma contiene ~500 000 copias de L1, la gran mayoría de las cuales son fósiles moleculares inmóviles y de evolución neutral. Una pequeña pero importante fracción contribuye al transcriptoma y la regulación génica, y a la accesibilidad global de la cromatina. Una fracción aún menor, tal vez menos de 10 L1 por persona, tiene una capacidad apreciable para movilizarse. Estos representan una fuente notable de polimorfismo genético y enfermedad. Ayudado por los avances en genómica y la edición CRISPR-Cas9, el campo continúa definiendo cómo, cuándo y dónde L1 está activo in vivo, junto con los mecanismos reguladores asociados y los fenotipos celulares.

Prácticamente todas las investigaciones de L1 realizadas hoy en día se remontan a un estudio histórico de 1988 realizado por Kazazian et al., que mostró y caracterizó mutaciones patógenas de novo L1 en el gen del factor VIII de pacientes con hemofilia A. Estos elementos móviles de ADN fueron descubiertos por Barbara McClintock en la década de 1940. En la década de 1980, L1 se estableció como una repetición intercalada de alto número de copias que, a pesar del truncamiento

prevalente de 5 ', fue capaz de generar ARNm de longitud completa (~6 kbp) que albergan dos posibles marcos de lectura abiertos (ORF). Se desconocía, sin embargo, si L1 todavía estaba haciendo nuevas copias genómicas y, de ser así, ¿cómo estaba saltando?

Kazazian et al. utilizaron ensayos de Southern blot para detectar el gen del factor VIII de 240 hombres no emparentados diagnosticados con hemofilia A, una enfermedad ligada al cromosoma X. Dos individuos, codificados JH-27 y JH-28, portaban inserciones sustanciales ausentes de muestras de ADN materno compatibles. La clonación y la secuenciación de Sanger revelaron que las inserciones eran copias L1 dentro del exón 14. Cada uno produjo una duplicación de sitio objetivo de ~ 15 pb e incorporó un tracto poli(A) largo y puro de 3 '. La integración en ambos casos se produjo en un motivo genómico degenerado 5'-TTTT/AA, posteriormente mostrado como preferido por la endonucleasa L1 y capaz de cebar la transcripción inversa del ARNm L1. Cada inserción estaba fuertemente truncada 5'. El extremo 5' de la mutación JH-28 se invirtió. Sorprendentemente, se encontraron casi todas las características típicas ahora reconocidas de la integración de L1, aparte de la transducción del ADN genómico flanqueante. Estos datos demostraron que L1 era móvil y podía causar enfermedades.

El estudio de Kazazian et al. es doblemente notable por cómo sintetizó la información limitada disponible para predecir correctamente mecanicistas aspectos clave

retrotransposición L1. Por ejemplo, los autores compararon las inserciones JH-27 y JH-28 con un borrador de secuencia L1 de consenso, y con el extremo 3' de secuencias de ARNm L1 de longitud completa. En cada inserción, notaron varios desajustes de nucleótidos contra el consenso L1 3' UTR. Estos cambios estuvieron presentes solo en un subconjunto relativamente raro de L1 transcritos con ORF intactos, anticipando la preferencia cis de las proteínas L1 para unirse a su ARNm codificante durante el proceso de retrotransposición. Más tarde, esta línea de investigación reveló el elemento fuente L1.2 para la mutación JH-27, desencadenando un arco experimental de una década de duración que muestra las proteínas L1 codificadas por actividades de transcriptasa inversa y endonucleasa y, a través de ensayos de reportero de retrotransposición celular cultivada, resolviendo en gran medida los principios de movilidad L1. Mientras que posteriormente se descubrió que los retrotransposones Alu y SVA secuestraban la maquinaria de la proteína L1 para saltar también, L1 sigue siendo el único retrotransposón humano autónomo. Estos datos demostraron que L1 era móvil y podría causar enfermedades.

Una pregunta notable que dejó abierta Kazazian et al. fue el momento exacto en que ocurrieron las dos inserciones patógenas de L1. La mutación probablemente estaba restringida a la línea germinal materna, a diferencia de la embriogénesis temprana. Como era de esperar, las características de la secuencia de integración L1 se reproducen exactamente como se describe por Kazazian et al. Este estudio sirve como la base del campo L1, y se destaca tanto por sus experimentos robustos como por su interpretación medida y perspicaz.

> Kazazian, H. H. Jr et al. Haemophilia A resulting from de novo insertion of L1 sequences represents a novel mechanism for mutation in man. Nature 332, 164-166 (1988).

Faulkner, G.J. Retrotransposons: still mobile in humans. Nat Rev Genet 23, 458-459 (2022). https:// doi.org/10.1038/s41576-022-00485-6.

# $O_{2}$

## ARTÍCULOS DIVULGATIVOS



#### CABYMAR® [E-CAB-94011]: EFECTO DE CABYMAR SOBRE POTENCIA MUSCULAR

#### IVÁN CARRERA

Departamento de Biotecnología de la Salud Centra Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica Bergondo 15165, A Coruña

#### **ABSTRACT**

El entrenamiento de la fuerza y de la potencia, representa un gran estímulo al sistema músculoesquelético. Este tipo de estrés físico activa una amplia variedad de mecanismos fisiológicos implicados en su desarrollo, activación y densidad muscular. Uno de los sistemas fisiológicos que ha demostrado ser sensible al ejercicio agudo, es el sistema endócrino. Las respuestas y las adaptaciones se vinculan al estímulo del ejercicio de fuerza y la magnitud de esa respuesta hormonal estará relacionada a la configuración específica de los protocolos de ejercicio realizados. Todo ello debe estar integrado por el aporte proteico óptimo mediante una dieta dirigida específicamente a favorecer la síntesis de todos los componentes biológicos que integran los varios mecanismos de crecimiento y desarrollo muscular. El objetivo de este estudio fue determinar si el extracto de lipoproteína derivado de la caballa, CabyMar, presenta un efecto estimulante e inductor sobre el desarrollo y crecimiento de la musculatura esquelética en ratones normales. Para investigar el efecto del suplemento de CabyMar en la musculatura de ratones, se realizó un estudio aleatorio de 4 semanas sobre un modelo de desarrollo muscular en ratones C57BI/6. Se analizaron marcadores de expresión muscular así como tinciones en tejidos muscular-esquelético, cardíaco y en hígado. Los datos mostraron que la administración oral diaria de suplementos de CabyMar en la dieta aumentó significativamente la densidad muscular así como la musculatura cardíaca, sin toxicidad sistémica. Además, CabyMar mejoró la respuesta motora indicada por el perfil del test de RotaRod. Estos resultados sugieren que CabyMar presenta un triple efecto beneficioso sobre el metabolismo muscular al ejercer un

efecto directo en el incremento de la densidad del músculo esquelético en las extremidades y de la densidad del músculo cardíaco. Puesto que las lipoproteínas (lipofisinas) derivadas del aceite de pescado, el principal componente de CabyMar, han demostrado su efecto sobre los mecanismos vinculados al crecimiento y desarrollo ("factores de crecimiento") del músculo, el presente estudio pretende arrojar alguna luz sobre el papel de potenciador muscular de CabyMar en los sistemas musculo-esquelético y cardíaco.

#### INTRODUCCIÓN

En nuestra búsqueda de nuevos productos bioactivos naturales [1-5], hemos querido desarrollar un nutracéutico capaz de dar respuesta a un incremento tanto en densidad muscular como en agilidad motora, por los que se examinó el efecto de CabyMar, un extracto de pescado marino obtenido mediante un proceso de desnaturalización ultra pura a partir de componentes específicos de la caballa (S. scombrus) [3,4], en la dieta normal administrada a modelos murinos. La hipótesis planteada propone que el extracto E-CAB-94011® de CabyMar en la dieta incrementa la densidad de miofibras musculares en los principales grupos motores (extremidades posteriores), aumentando también la potencia, resistencia y agilidad muscular en los ejercicios con RotaRod y sin efectos adversos principalmente a nivel metabólico (hepático). Se analizaron los tejidos musculares con diferentes metodologías histológicas así como el resultado estadístico del test RotaRod. Los estudios científicos relacionados con el incremento muscular demuestran la necesidad de un daño miofibrilar previo para que la regeneración muscular y su posterior proliferación (incremento relativo de miofibras, hipertrofia)

tenga lugar. En esta regeneración muscular, el IGF-I ha sido identificado como el principal componente "miogénico" de adaptación muscular hipertrófico. Cuando hay daño muscular (activación o estimulación muscular específica), las células satélite, que son pequeñas células mononucleadas del músculo, son "movilizadas" para comenzar el proceso de regeneración [6-8]. Luego de esta activación de las células satélite se observa una respuesta proliferativa en la cual algunas de esas células activadas se someten a un ciclo mitótico diferenciándose en células como mioblastos. Así, estos mioblastos pueden fusionarse con otros para formar nuevas miofibras o incorporarse en las miofibras "sobrevivientes" del daño muscular. Es en esta fase en la que se han encontrado evidencias directas de que el IGF-I producido localmente de modo autocrino/paracrino, puede ser importante en este proceso de regeneración [8]. Por ello, la eficacia del IGF-I muscular es dependiente no sólo de su expresión sino también de su disponibilidad, la cual es regulada por las proteínas vinculadas a la IGF (IGFBP-1 a -6), por la abundancia del receptor IGF-I y por otros agentes directamente relacionados como factores de crecimiento y proteínas específicas del músculo esquelético (actina y miosina) [9,10].

Este estudio experimental analiza el posible efecto de CabyMar en la dieta mediante un incremento en la densidad de fibras musculares (hipertrofia muscular). Por ello, es importante definir la hipertrofia muscular como el aumento del tamaño del diámetro transversal de las fibras debido a un aumento de la cantidad de filamentos contráctiles de actina y miosina generado por síntesis proteica. Este incremento muscular se genera mediante la combinación de dos mecanismos principales, la tensión mecánica y el estrés metabólico del músculo. La investigación biomecánica muestra que los movimientos dinámicos son superiores a los estiramientos y a los ejercicios isométricos para ganancias hipertróficas mientras que el estrés metabólico se produce por varios factores, entre ellos: a) La oclusión de las venas por contracciones musculares persistentes, que evita que la sangre salga del músculo; b) La hipoxia o falta de suministro de oxígeno en los músculos debido al bloqueo de la sangre; c) La acumulación de subproductos metabólicos, tales como el lactato y la incrementada sobrecarga hormonal; y d) La congestión de la célula o el "bombeo" de los músculos, debido a la acumulación de sangre. Por lo tanto, los resultados obtenidos con las pruebas histológicas realizadas se centran en la hipertrofia muscular como factor determinante en la valoración del efecto de CabyMar a nivel muscular. En este trabajo preclínico de experimentación in vivo, se intentará detallar y explicar los efectos biosaludables del extracto de CabyMar relacionados con el incremento de la densidad del músculo esquelético potenciado por un régimen continuo de ejercicio muscular.

#### **RESULTADOS**

#### CabyMar aumenta la masa muscular mediante el incremento de la densidad miofibrilar

La masa muscular es el volumen de tejido corporal total que corresponde al músculo y en este estudio han sido analizados (Fig. 1A-F) los principales grupos musculares (esquelético y cardiaco). En este análisis inmunohistoquímico se ha observado que el músculo esquelético de los ratones tratados con CabyMar (Fig. 1B,D) fueron capaces de responder al aumento de la demanda física (RotaRod y rueda en Jaula) incrementando su masa miofibrilar, permitién do les lograr una mayor fuerza y resistencia muscular al ser comparados con el grupo control (Fig. 1A,C). Este proceso de hipertrofia muscular ha sido demostrado por el biomarcador miofibrilar específico (anticuerpo anti-miosina) y por las diferentes tinciones histológicas en músculo y corazón (Fig. 1E,F). Como respuesta al aumento de la actividad física, se ha observado que también el músculo cardíaco de los ratones tratados con CabyMar (Fig. 1F) respondió a un proceso activo de hipertrofia muscular, particularmente evidente en las paredes musculares ventriculares.

#### CabyMar induce la regeneración muscular durante periodos de intenso ejercicio físico

sugieren que evidencias que microrupturas debido al trabajo durante periodos de intenso ejercicio físico son el estímulo inductor de la hipertrofia muscular, por ello también se les conoce como microroturas adaptativas. Esta teoría se apoya en la teoría de la degradación/ síntesis de Engerhardt [11] que nos dice que el proceso catabólico de degradación de proteínas por el entrenamiento actuará como estímulo para una posterior restauración gracias a una síntesis proteica específica. Este proceso de microroturas adaptativas se ha observado en los ratones experimentales del estudio (Fig. 1A-F), en los cuales se detectan roturas de la membrana celular en las fibras musculares analizadas. Este proceso demuestra la bioactividad de CabyMar, que además de incrementar la densidad de fibras musculares aporta nutrientes esenciales para la regeneración de dichas microrroturas fibrilares (Fig. 1B,D). En los análisis inmunohistoquímicos realizados, así como en la tinción básica, se observan diferencia significativas entre el grupo tratado con CabyMar (Fig. 1B,D) y el grupo control (Fig. 1A,C) en el nivel de microrroturas y regeneración presentes en las miofibras musculares esqueléticas.

### CabyMar favorece el metabolismo cardíaco durante la estimulación muscular

El músculo cardíaco tiene un metabolismo completamente aeróbico (rico en mitocondrias) por lo que tiene cantidades insignificantes de glucosa y de lípidos almacenados. Estas características demandan, durante procesos largos de estimulación muscular y ejercicio físico, un aporte nutricional específico que reponga continuamente los niveles de micronutrientes requeridos. El incremento continuo de la actividad física acompañada por el aporte suplementar de CabyMar ha demostrado fortalecer las paredes ventriculares cardíacas en los ratones tratados (Fig. 1F) frente a los ratones con tan solo la dieta normal (Fig. 1E). En los análisis histológicos realizados, de

observa un incremento significativo de la densidad de fibras musculares cardíacas en los ratones tratados con CabyMar (Fig. 1F). Esta hipertrofia localizada no es tan notable como la observada en el músculo esquelético femoral, pero demuestra el efecto positivo del aporte de CabyMar en la dieta durante un continuo proceso de actividad física (Fig. 1E,F).

#### CabyMar no afecta el metabolismo hepático

examen histológico de las secciones transversales del hígado de ratones mostró que los controles y el grupo tratado con CabyMar presentan una arquitectura normal con hepatocitos dispuestos radialmente alrededor del complejo vascular hepático (Fig. 1G,H). Este patrón hepático organizado demuestra la ausencia de citotoxicidad orgánica, toxicidad hepática caracterizada por la degeneración de hepatocitos grasos y desintegración de cordones hepáticos, resultando en un hígado patológicamente afectado por la alta acumulación lipídica. Por lo tanto, los patrones histológicos hepáticos de los grupos control y tratados con CabyMar presentaron un elevado índice de similaridad.

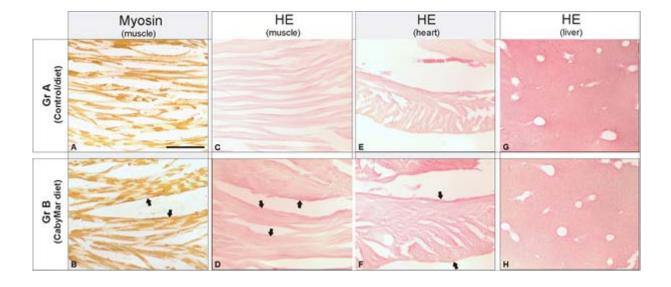


Figura 1: Marcadores inmunohistoquímicos en tejidos musculares esqueléticos, cardíacos y tejido hepático. Efectos histopatológicos en el músculo esquelético femoral (Fig. 1A-D), músculo cardíaco (Fig. 1E,F) e hígado (Fig. 1G,H) con y sin CabyMar en la dieta (Fig. 1A-H). Fotomicrografías representativas del incremento de miofibras debido al aumento de microrroturas musculares (flechas) en ratones tratados con CabyMar (Fig. 1B), frente a los controles (Fig. 1A). Cabe destacar el efecto mio-potenciador de CabyMar en el incremento significativo de la densidad de fibras musculares (Grupo B). La tinción histopatológica utilizada fue hematoxilina-eosina (HE), mostrando un incremento en la densidad de fibras tanto en el musculo esquelético (Fig. 1D) como en menor medida en el músculo cardíaco (Fig. 1F). No se han observado alteraciones significativas en el tejido hepático de los ratones tratados. Barra de escala: 100µm.

#### **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

Estudios recientes han demostrado la necesidad de daño muscular para explicar la hipertrofia, aunque varios mecanismos interconectados actúen para tal fin, tales como el aumento la presencia de calcio, lo cual podría incrementar la síntesis de RNA, incremento del transporte de aminoácidos, algunos mecanismos hormonales y el papel de algunas proteínas estructurales tales como la titina y la nebulina [12]. Además, se ha comprobado que el daño muscular después de un intenso esfuerzo mecánico atrae a las células satélite que se incorporan al tejido muscular y comienzan a sintetizar proteínas para rellenar el espacio sarcomérico [13]. Estos mecanismos se activan después de las microrroturas adaptativas [14], y se basan en la teoría de la destrucción o proceso catabólico conocida también como la teoría del "break down and buid up" [15], y que postula que el proceso catabólico de degradación de proteínas por el esfuerzo mecánico de las fibras musculares actuará como estímulo para una posterior restauración gracias a una síntesis proteica específica. Además, se han descrito evidencias indirectas que apoyan el rol del daño miofibrilar como estímulo inductor de hipertrofia muscular, como son la elevación de la creatinfosfokinasa (CPK) sérica [16]; la presencia de mioglobina en la orina [17], por las que podemos concluir que los tejidos conjuntivos también sufren lesiones [14]. En los resultados obtenidos en el presente estudio experimental se ha podido constatar que los tejidos musculares de los modelos tratados con CabyMar presentan un incremento en el número de proteínas contráctiles del músculo (actina y miosina), validada por el mecanismo funcional de la hipertrofia sarcomérica. Este proceso de daño muscular induce la proliferación de células satélites que reparan las miofibrillas dañadas, y/o la fusión de miotubos con las fibras existentes causando la hipertrofia muscular adaptativa [18] fundamental para una mayor potencia y prestación física. En cuanto a los mecanismos de acción de carácter intracelular, se sabe que este proceso de desgarros microscópicos de las fibras causadas por el esfuerzo libera factores histoquímicos que disparan la regeneración del tejido, controlado por la activación de ciertos genes en el interior de los núcleos del miocito afectado. Frente a este estrés celular responden las células madre específicas (ubicadas en el tejido conectivo [19], que primero proliferan mediante división celular controlada principalmente por factores de crecimiento como IGF-I (en especial la IGFBP-3) y como inhibidor

la miostatina [20]. Además, las condiciones intramusculares de hipoxia y de acumulación de metabolitos durante el trabajo muscular (ejercicios de fuerza), deben ser satisfechas para alcanzar la hipertrofia muscular, por lo que el suministro de CabyMar en la dieta resulta fundamental para dicho crecimiento muscular. Sin embargo, se necesitan estudios más prolongados en el tiempo para determinar cómo las concentraciones hormonales, en especial los factores de crecimiento, provocan cambios en el tamaño muscular, fuerza muscular y capacidades funcionales de modelos murinos tratados con CabyMar.

Las conclusiones del presente estudio experimental

- CabyMar aumenta la masa muscular mediante el incremento de la densidad miofibrilar
- CabyMar induce la regeneración muscular durante periodos de intenso ejercicio físico
- CabyMar favorece el metabolismo cardíaco durante la estimulación muscular
- CabyMar no afecta el metabolismo hepático

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Lombardi VR, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. Enhancement in immune function and growth using E-JUR-94013 supplementation. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002; 24:573-8.
- Valter R.M. Lombardi, Antonio Cagiao, L. Fernández-Novoa, Xosé A. Álvarez, María D. Corzo, Raquel Zas, Carolina Sampedro, Ramón Cacabelos. Short-term food supplementation effects of a fish derived extract on the immunological status of pregnant rats and their sucking pups. Nutrition Research 2001; 11:1425-1434.
- Lombardi, V. R. M.; Fernandez Novoa, L.; Etcheverria, I.; Seoane, S.; Cacabelos, R., 2005: Studies on immunological, biochemical, hematological and growth regulation by S. scombrus fish protein extract supplementation in pigs. Animal Sci J 76:159-170.
- Lombardi VR, Fernández-Novoa L, Etcheverria I, Seoane S, Cacabelos R. Effects of fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and apoptosis in peripheral blood lymphocytes. Int Immunopharmacol. 2005; 5:253-62.
- Valter R. M. Lombardi, Juan Pereira, Ignacio Etcheverría, Lucía Fernández-Novoa, Silvia Seoane, Ramón Cacabelos. Improvement of immune function by means of C. conger extract in an in vivo rat model of stress. Food & Agr Immunology, 2006, 17:115-127.
- Fukada SI. The roles of muscle stem cells in muscle injury, atrophy, and hypertrophy. J Biochem. 2018 Jan 31. doi: 10.1093/jb/mvy019.
- Kim J, Lee J. Role of transforming growth factor- $\beta$  in muscle damage and regeneration: focused on eccentric muscle contraction. J Exerc Rehabil. 2017; 13:621-626.
- Asfour HA, Allouh MZ, Said RS. Myogenic regulatory factors: The orchestrators of myogenesis after 30 years of discovery. Exp Biol Med (Maywood). 2018; 243:118-128.
- Bikle DD, Tahimic C, Chang W, Wang Y, Philippou A, Barton ER. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. Bone. 2015; 80:79-88.
- 10. Song YH, Song JL, Delafontaine P, Godard MP. The therapeutic potential of IGF-I in skeletal muscle repair. Trends Endocrinol Metab. 2013; 24:310-9.
- 11. Engelhardt WA. Enzymatic and Mechanical Properties of Muscle Proteins. Yale J Biol Med. 1942 Oct;15(1):21-38.
- 12. Tskhovrebova L, Trinick J. Titin and Nebulin in Thick and Thin Filament Length Regulation. Subcell Biochem. 2017; 82:285-318.
- 13. Andersen NB, Andreassen TT, Orskov H, Oxlund H. Growth hormone and mild exercise in combination increases markedly muscle mass and tetanic tension in old rats. Eur J Endocrinol. 2000; 143:409-18.

#### **BIBLOGRAFIA**

- 14. Lieber RL, Roberts TJ, Blemker SS, Lee SSM, Herzog W. Skeletal muscle mechanics, energetics and plasticity. J Neuroeng Rehabil. 2017; 14:108.
- 15. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Klokker M, Kappel M, MacLean DA, et al. Exercise-induced immunomodulation: possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. Int J Sports Med. 1997; 1:S2-7.
- 16. Tiidus PM. Can oestrogen influence skeletal muscle damage, inflammation, and repair? Br J Sports Med. 2005; 39:251-3.
- 17. Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. Artery Res. 2016; 16:25-33.
- 18. Winchester L, Veeranki S, Givvimani S, Tyagi SC. Exercise mitigates the adverse effects of hyperhomocysteinemia on macrophages, MMP-9, skeletal muscle and white adipocytes. Can J Physiol Pharmacol. 2014; 92:575-82.
- 19. S Said R, G Mustafa A, A Asfour H, I Shaqoura E. Myogenic Satellite Cells: Biological Milieu and Possible Clinical Applications. Pak J Biol Sci. 2017; 20:1-11.
- 20. Sweeney HL, Houdusse A. The motor mechanism of myosin V: insights for muscle contraction. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004; 359:1829-41.

# 03

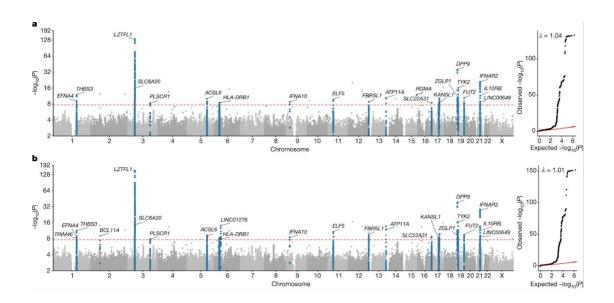
## ACTUALIDAD COVID-19



#### EL GENOMA CONDICIONA LA GRAVEDAD DE COVID

El COVID-19 crítico es causado por una lesión pulmonar inflamatoria inmunomediada. La variación genética del huésped influye en el desarrollo de la enfermedad, que requiere cuidados críticos u hospitalización después de la infección por SARS-CoV-2. El estudio GenOMICC (Genetics of Mortality in Critical Care) permite comparar los genomas de individuos que están gravemente enfermos con los de los controles de población para encontrar mecanismos de enfermedad subvacentes. Athanasios Kousathanas y colegas de Genomics England, en Londres, utilizaron la secuenciación del genoma completo en 7491 individuos gravemente enfermos en comparación con 48 400 controles para descubrir y replicar 23 variantes independientes que predisponen significativamente a COVID-19 crítico. Identificaron 16 nuevas asociaciones independientes, incluidas variantes dentro de genes que están involucrados en la señalización de interferón (IL10RB y PLSCR1), la diferenciación de leucocitos (BCL11A) y el estado secretor de antígenos de tipo sanguíneo (FUT2). Usando la asociación y colocalización de todo el transcriptoma para inferir el efecto de la expresión génica en la gravedad de la enfermedad, encontraron evidencias que implican múltiples genes, incluida la expresión reducida de una flippasa de membrana (ATP11A) y el aumento de la expresión de una mucina (MUC1), en la enfermedad crítica. La aleatorización mendeliana proporciona evidencias en apoyo de los roles causales de las moléculas de adhesión de células mieloides (SELE, ICAM5 y CD209) y el

factor de coagulación F8, los cuales son objetivos potencialmente farmacológicos. Estos resultados son ampliamente consistentes con un modelo multicomponente de fisiopatología COVID-19, en el que al menos dos mecanismos distintos pueden predisponer a enfermedades potencialmente mortales: la falta de control de la replicación viral; o una mayor tendencia a la inflamación pulmonar y la coaqulación intravascular.



Resultados de GWAS para el grupo de ascendencia EUR y metanálisis de ascendencia múltiple. Genes asociados a COVID crítico.

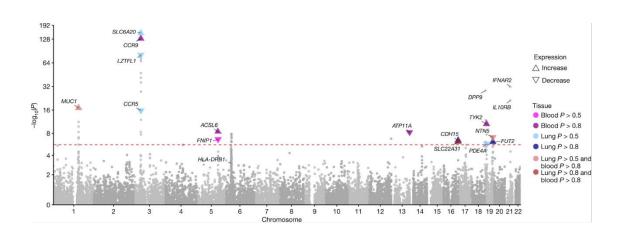


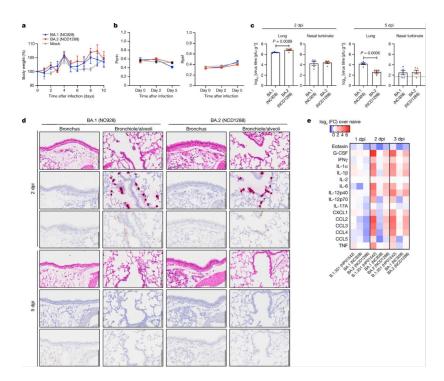
Gráfico de Manhattan a nivel genético que muestra los resultados del metanálisis TWAS y destaca los genes que se colocalizan con las señales GWAS o tienen fuertes asociaciones metaTWAS.

Kousathanas, A., Pairo-Castineira, E., Rawlik, K. et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. Nature 607, 97-103 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6

### CARACTERIZACIÓN DE PROPIEDADES DE LA VARIANTE ÓMICRON BA.2

La reciente aparición de variantes de Ómicron SARS-CoV-2 (linaje B.1.1.529) que poseen numerosas mutaciones ha suscitado preocupación por la disminución de la eficacia de las vacunas actuales, los anticuerpos monoclonales terapéuticos y los medicamentos antivirales para la COVID-19 contra estas variantes. El linaje original de Ómicron, BA.1, prevaleció en muchos países, pero más recientemente, BA.2 se ha vuelto dominante en al menos 68 países. Ryuta Uraki y colegas de la División de Virología del Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad de Tokio, evaluaron la capacidad replicativa y la patogenicidad de los aislados infecciosos auténticos de BA.2 en ratones y hámsteres inmunocompetentes y humanos que expresan ACE2. En contraste con datos recientes con cepas quiméricas y recombinantes de SARS-CoV-2 que expresan las proteínas espiga de BA.1 y BA.2 en una columna vertebral ancestral WK-

5214, observaron una infectividad y patogenicidad similares en ratones y hámsteres para BA.2 y BA.1, y menos patogenicidad en comparación con las cepas tempranas de SARS-CoV-2. También observaron una reducción marcada y significativa en la actividad neutralizante del plasma de individuos que se habían recuperado de COVID-19 y receptores de vacunas contra BA.2 en comparación con cepas ancestrales y variantes Delta. Además, encontraron algunos anticuerpos monoclonales terapéuticos (REGN10987 más REGN10933, COV2-2196 más COV2-2130 y S309) y medicamentos antivirales (molnupiravir, nirmatrelvir y S-217622) pueden restringir la infección viral en los órganos respiratorios de los hámsteres infectados con BA.2. Estos hallazgos sugieren que la replicación y patogenicidad de BA.2 es similar a la de BA.1 en roedores y que varios anticuerpos monoclonales terapéuticos y compuestos antivirales son efectivos contra las variantes de Ómicron BA.2.



BA.2 y BA.1 muestran una infectividad y patogenicidad similares en ratones BALB/c.

Uraki, R., Kiso, M., Iida, S. et al. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Ómicron BA.2. Nature 607, 119-127 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04856-1

#### MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS POST-**VACUNAS ANTI-COVID**

Con 10 vacunas aprobadas por la Organización Mundial de la Salud y cerca del 48% de las personas completamente vacunadas en el mundo (Brain Sci 2022; 12:407), se han publicado varios informes de manifestaciones neurológicas después de la vacunación contra el COVID-19. Para identificar tales manifestaciones neurológicas de manera más completa, los investigadores recopilaron datos del Sistema de Informes de Reacciones Adversas de Vacunas de los Estados Unidos (VAERS) entre el 1 de enero de 2021 y el 14 de junio de 2021. Los síntomas se informaron dentro de los 42 días posteriores a la administración de la vacuna y se agruparon en 36 categorías de diagnóstico neurológico. Las tasas de manifestaciones neurológicas posteriores a la vacunación se compararon entre los tipos de vacunas y con las tasas de incidencia iniciales coincidentes con la edad en los Estados Unidos y las tasas de manifestaciones neurológicas después de COVID-19.

De las 306 907 697 dosis de la vacuna contra la COVID-19 administradas, 314 610 personas (0.1%) informaron de una reacción adversa y 105 214 (0.03%) tuvieron manifestaciones neurológicas una media de 1 día después de la inoculación. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la trombosis venosa cerebral (CVT) ocurrieron después de menos de 1 por cada 1000000 de dosis. Se observaron más manifestaciones neurológicas después de la vacunación de Janssen que después de la vacunación de Pfizer-BioNTech o Moderna. Las proporciones observadas a esperadas para GBS, CVT y convulsiones después de la vacunación de Janssen fueron ≥1.5 veces más altas que las tasas de fondo. Sin embargo, las tasas de complicaciones neurológicas después de la infección aguda por SARS-CoV-2 fueron hasta 617 veces más altas después de la infección por SARS-CoV-2 que después de la vacunación contra COVID-19.

Las manifestaciones neurológicas graves después de la vacunación contra el COVID-19 son inusuales. GbS, CVT y convulsiones se observaron con mayor frecuencia con la vacunación de Janssen. La infección por SARS-CoV-2 conduce a tasas significativamente más altas de manifestaciones neurológicas que la vacunación contra COVID-19. El beneficio de la protección contra COVID-19 tanto para el individuo como para la sociedad es mucho mayor que el riesgo de reacciones adversas.

Frontera JA et al. Neurological events reported after COVID-19 vaccines: An analysis of Vaccine Adverse Event Reporting System. Ann Neurol 2022 Mar 2; [e-pub]. (https://doi.org/10.1002/ana.26339).

Toro J. Neurologic Manifestations After COVID-19 Vaccines. New Engl J Med/JW, July 15, 2022.

#### INMUNIDAD LIMITADA POR ÓMICRON Y **MENOR AGRESIVIDAD INFECCIOSA**

Delta y Ómicron SarS-CoV-2 son variantes de preocupación relevantes a nivel mundial. Aunque los individuos infectados con Delta están en riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar grave, la infección con Ómicron a menudo causa síntomas más leves, especialmente en individuos vacunados. Surge la pregunta de si las infecciones generalizadas por Ómicron podrían conducir a una futura protección de variantes cruzadas, acelerando el final de la pandemia. R ahul K. **Suryawansh**i y colegas de los *Gladstone Institutes* de San Francisco muestran que sin vacunación, la infección con Ómicron induce una respuesta inmune humoral limitada en ratones y humanos. Los sueros de ratones que sobreexpresan el receptor humano ACE2 e infectados con Ómicron neutralizan solo Ómicron, pero no otras variantes de preocupación, mientras que se observó una neutralización más amplia de variantes cruzadas después de las infecciones WA1 y Delta. A diferencia de WA1 y Delta, Ómicron se replica a niveles bajos en los pulmones y cerebros de animales infectados, lo que lleva a una enfermedad leve con una expresión reducida de citoquinas proinflamatorias y una activación disminuida de las células T residentes en los pulmones. Los sueros de individuos que no estaban vacunados e infectados con Ómicron muestran la misma neutralización limitada de solo Ómicron en sí. Por el contrario, las infecciones irruptivas de Ómicron inducen títulos de neutralización generales más altos contra todas las variantes de preocupación. Estos resultados demuestran que la infección por Ómicron mejora la inmunidad preexistente provocada por las vacunas, pero, por sí sola, puede no conferir una amplia protección contra las variantes no Ómicron en individuos no vacunados.

Suryawanshi, R.K., Chen, I.P., Ma, T. et al. Limited crossvariant immunity from SARS-CoV-2 Omicron without vaccination. Nature 607, 351-355 (2022). https://doi. org/10.1038/s41586-022-04865-0.

#### LA INFECCIÓN POR ÓMICRON INCREMENTA LA INMUNIDAD DELTA

No está claro hasta qué punto la infección por Ómicron con o sin vacunación previa, provoca protección contra la variante Delta (B.1.617.2) previamente dominante.

**Khadija Khan** y colegas del *Africa Health Research* Institute y de la School of Laboratory Medicine and Medical Sciences, en la University of KwaZulu-Natal, en Durban, Sudáfrica, midieron la capacidad de neutralización contra variantes del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo en 39 individuos en Sudáfrica infectados con el sublinaje Ómicron BA.1 comenzando en una media de 6 (rango intercuartílico 3-9) días después del inicio de los síntomas y continuando hasta la última muestra de seguimiento disponible, una media de 23 (rango intercuartílico 19-27) días después de los síntomas para permitir que se desarrolle la inmunidad neutralizante provocada por BA.1. Quince participantes fueron vacunados con BNT162b2 de Pfizer o Ad26.CoV2.S de Johnson & Johnson y tenían infecciones por BA.1, y 24 no estaban vacunados. La neutralización BA.1 aumentó de un título medio geométrico de la prueba de neutralización de reducción del enfoque del 50% de 42 en el momento de la inscripción a 575 en el último punto de tiempo de seguimiento (13.6 veces) en los participantes vacunados y de 46 a 272 (6.0 veces) en los participantes no vacunados. La neutralización del virus Delta también aumentó, de

192 a 1091 (5.7 veces) en los participantes vacunados y de 28 a 91 (3.0 veces) en los participantes no vacunados. En el último momento, los individuos no vacunados infectados con BA.1 tenían bajos niveles absolutos de neutralización para los virus no BA.1 y una neutralización BA.1 2 veces menor, una neutralización Delta 12.0 veces menor, una neutralización de la variante Beta 9.6 veces menor, una neutralización del virus ancestral 17.9 veces menor y una neutralización del sublinaje Ómicron BA.2 4.8 veces menor en relación con los individuos vacunados infectados con BA.1. Estos resultados indican que la inmunidad híbrida formada por la vacunación y la infección por Ómicron BA.1 debe ser protectora contra Delta y otras variantes. Por el contrario, la infección con Ómicron BA.1 solo ofrece una protección cruzada limitada a pesar de la mejora moderada.

Khan, K., Karim, F., Cele, S. et al. Ómicron infection enhances Delta antibody immunity in vaccinated persons. Nature 607, 356-359 (2022). https://doi. org/10.1038/s41586-022-04830-x

#### **MUCHAS INCÓGNITAS OCULTAS TRAS ÓMICRON**

En la corta historia de la pandemia de COVID-19, 2021 fue el año de las nuevas variantes. Alfa, Beta, Gamma y Delta estuvieron cada uno un par de meses al Sol. Pero este fue el año de Ómicron, que barrió el mundo a fines de 2021 y ha seguido dominando, con subvariantes, dados nombres más prosaicos como BA.1, BA.2 y BA.2.12.1, apareciendo en rápida sucesión. Dos subvariantes estrechamente relacionados llamados BA.4 y BA.5 ahora están impulsando infecciones en todo el mundo, pero nuevos candidatos, incluido uno llamado BA.2.75, están ya llamando a la puerta.

El dominio duradero de Ómicron tiene a los biólogos evolutivos preguntándose qué viene después. Algunos piensan que es una señal de que el frenesí inicial de evolución del SARS-CoV-2 ha terminado y, al igual que otros coronavirus que han estado con la humanidad mucho más tiempo, se está asentando en un patrón de evolución gradual. Es probable que BA.2 o BA.5 generarán descendientes adicionales con más mutaciones y que una o más de esas subvariantes se propagarán y serán lo siguiente. Otros creen que una nueva variante lo suficientemente diferente de Ómicron y todas las demás variantes como para merecer la próxima designación de letra griega, Pi, ya puede estar desarrollándose, tal vez en un paciente infectado crónicamente. E incluso si Ómicron no es reemplazado, su dominio no es motivo de complacencia.

Incluso con Ómicron, el mundo puede enfrentar olas continuas de enfermedades a medida que la inmunidad disminuye y surgen nuevas subvariantes.

Las variantes que gobernaron en 2021 no surgieron una de la otra. En cambio, evolucionaron en paralelo a partir de los virus SARS-CoV-2 que circularon al principio de la pandemia. En los árboles genealógicos virales que los investigadores dibujan para visualizar las relaciones evolutivas de los virus SARS-CoV-2, estas variantes aparecieron en las puntas de ramas largas y desnudas. El patrón parece reflejar el virus que acecha en una sola persona durante mucho tiempo y evoluciona antes de que surja y se propague de nuevo, muy cambiado.

Cada vez más estudios parecen confirmar que esto ocurre en personas inmunocomprometidas que no pueden eliminar el virus y tienen infecciones de larga duración. El 2 de julio, por ejemplo, el epidemiólogo genómico de la Universidad de Yale Nathan Grubaugh y su equipo publicaron una preimpresión en medRxiv sobre uno de esos pacientes que encontraron accidentalmente. En el verano de 2021, su programa de vigilancia en el Hospital Yale New Haven siguió encontrando una variante del SARS-CoV-2 llamada B.1.517 a pesar de que se suponía que ese linaje había desaparecido de la comunidad hace mucho tiempo. Resultó que todas las muestras provenían de la misma persona, un paciente inmunocomprometido de unos 60 años que se sometía a tratamiento para un linfoma de células B. Se infectó con B.1.517 en noviembre de 2020 y sique siendo positivo en la actualidad. Al seguir su infección para observar cómo el virus cambió con el tiempo, el equipo descubrió que evolucionó al doble de la velocidad normal del SARS-CoV-2. (Algunos de los virus que circulan en el paciente hoy en día podrían calificarse como nuevas variantes si se encontraran en la comunidad). Eso apoya la hipótesis de que las infecciones crónicas podrían impulsar la "aparición impredecible" de nuevas variantes.

Otros virus que infectan crónicamente a los pacientes también cambian más rápido dentro de un huésped que cuando se propagan de una persona a otra. Esto es en parte un juego de números: hay millones de virus que se replican en un individuo, pero solo unos pocos se transmiten durante la transmisión. Por lo tanto, una gran cantidad de evolución potencial se pierde en una cadena de infecciones, mientras que una

infección crónica permite infinitas oportunidades para evolucionar. Pero desde que Ómicron surgió en noviembre de 2021, no han aparecido nuevas variantes de la nada. En cambio, Ómicron ha acumulado pequeños cambios, lo que lo hace mejor para evadir las respuestas inmunes y, junto con la disminución de la inmunidad, lo que lleva a ondas sucesivas.

Todavía es posible que surja una variante completamente nueva no relacionada Ómicron. O una de las variantes anteriores, como Alpha o Delta, podría regresar después de causar una infección crónica y pasar por un episodio de evolución acelerada. Esto es lo que llamaríamos variantes de segunda generación.

BA.2.75, que fue recogido recientemente, ya tiene a algunos científicos preocupados. Apodado "Centaurus", evolucionó a partir de Ómicron, pero parece haber acumulado rápidamente una gran cantidad de cambios importantes en su genoma, más como una variante completamente nueva que una nueva subvariante de Ómicron. BA.2.75 parece estar extendiéndose en la India, donde se identificó por primera vez, y se ha encontrado en muchos otros países. No está claro si realmente está superando a otras subvariantes.

Dado que Ómicron parece ser más leve que las variantes anteriores, los esfuerzos de vigilancia deben apuntar a identificar variantes que causan enfermedad grave en pacientes hospitalizados. Muchos virólogos reconocen que la evolución del SARS-CoV-2 les ha pillado por sorpresa una y otra vez.

doi: 10.1126/science.ade0197

#### INFORMACIÓN CONFUSA, LENTA E **INTERESADA**

En una Editorial de Science, Robert M. Wachter, jefe del Departamento de Medicine Interna de la Universidad de California en San Francisco, hace unas reflexiones oportunas sobre la información durante la pandemia.

Al enviar mensajes al público sobre el COVID-19, la brevedad y la simplicidad son cruciales. Pero también lo es la comunicación científicamente precisa y matizada que le dice a la gente lo que significan los últimos números y cómo deben influir en el comportamiento. Casi 3 años después de la pandemia, los comunicadores de salud pública continúan luchando para lograr este correcto equilibrio. No es una tarea fácil. La nueva información científica sobre el virus emerge continuamente, las redes sociales dan voz a interpretaciones ilimitadas de nueva información (algunas diseñadas para fomentar la confusión), y el partidismo puede promover ideas diseñadas para apoyar agendas políticas en lugar de describir la verdad científica. Ante estas dificultades, los responsables de la formulación de políticas deben elaborar recomendaciones generales que sean comprensibles para el público. Al hacerlo, tales recomendaciones ocasionalmente intercambian precisión por simplicidad. Aunque a veces es necesario, el mensaje puede terminar siendo más confuso que clarificador.

Tomar las pautas de aislamiento actuales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, según las cuales los pacientes con COVID-19 con síntomas mejorados pueden terminar el aislamiento 5 días después del primer día de síntomas o una prueba viral positiva, y usar una mascarilla por cinco adicionales es una información imprecisa, dado que la ciencia muestra claramente que la mayoría de los pacientes continúan siendo infecciosos mucho más allá del día 5. Ante esto surge una pregunta: ¿Es la política de los CDC anticientífica?

No exactamente. No todos los pacientes tienen acceso a pruebas rápidas de COVID-19, una brecha que hace que un estándar basado en pruebas sea problemático. Además, los CDC reconocen que el aislamiento prolongado impone dificultades a las personas, las escuelas y las empresas. Suponiendo que los pacientes que están en los días 6 a 10 después del aislamiento se adhieran a la

recomendación de enmascaramiento, la amenaza que representan para la comunidad probablemente palidezca en comparación con la presentada por las personas asintomáticas y sin mascarilla que no saben que tienen COVID-19. Teniendo en cuenta este contexto, la recomendación de los CDC puede tener sentido desde una perspectiva de política general. Sin embargo, la directriz a menudo es malinterpretada por el público en el sentido de que las personas son incapaces de propagar el virus después del día 5, lo cual es incorrecto.

Otro ejemplo es el cambio que los CDC hicieron a principios de este año al categorizar el riesgo de COVID-19 a nivel comunitario, pasando a un mayor énfasis en las tasas de hospitalización que en las tasas de casos comunitarios. Bajo este método, incluso las comunidades con tasas de casos altísimas se consideran en un riesgo "medio" si las tasas de ingresos hospitalarios y ocupación no son excesivas. La tasa de hospitalización es una métrica importante para los líderes de atención médica porque a medida que los hospitales se llenan, es posible que deban tomar medidas para mantener operaciones seguras, como cancelar cirugías electivas. Y los responsables políticos locales pueden ver un alto censo hospitalario de COVID-19 como un desencadenante del uso obligatorio de mascarillas u otras medidas para proteger a la comunidad.

Pero para una persona que intenta decidir si comer en el interior o usar una máscara mientras compra, las tasas de hospitalización casi no tienen sentido. En cambio, la pregunta más destacada es: ¿Cuáles son las probabilidades de que una persona que está cerca de mí en un espacio interior tenga COVID-19? Para eso, las tasas de casos locales (a pesar de que están subestimadas debido a las pruebas caseras que no se informan), las tasas de positividad de las pruebas y las tasas de detección de aguas residuales proporcionan información mucho más útil. Sin embargo, muchas regiones ahora son consideradas de "riesgo medio" por los CDC a pesar de las tasas muy altas de positividad de casos y pruebas, números que indican que el riesgo de transmisión a las personas es bastante alto.

Para los CDC y otros funcionarios de salud, se debe pensar más en la intención de proporcionar al público información sobre tasas y números particulares. Por ejemplo, en lugar de implicar que la mayoría de las personas no son contagiosas

después del día 5 de infección, sería preferible que los funcionarios explicaran que para un paciente con síntomas de mejoría, la probabilidad de propagar la infección a otros es baja (pero no cero) después del día 5, por lo que no se requiere un aislamiento adicional. Sin embargo, para estar seguros para los demás, las personas que salen del aislamiento deben usar una mascarilla hasta el día 10

Y en lugar de implicar que las bajas tasas de hospitalización significan que las personas no tienen un alto riesgo de transmisión de COVID-19, podría ser mejor explicar que aunque la ocupación hospitalaria relacionada con COVID-19 es relativamente baja (por lo tanto, los hospitales no están bajo estrés), las tasas de positividad de casos y pruebas son altas, por lo que la oportunidad de transmisión también es alta. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente el uso de mascarillas en espacios interiores abarrotados.

Mientras que los impresionantes avances en la ciencia de las vacunas han salvado millones de vidas, la comunicación de información compleja y matizada se ha retrasado. La necesidad de aclarar los mensajes y sus significados será una lección perdurable de la pandemia.

Wachter RM. Nailing the nuance on COVID-19. Science, 14 Jul 2022, Vol 377, Issue 6603, p. 243. DOI: 10.1126/science.add8599

#### INMUNIDAD CRUZADA FRENTE A ÓMICRON

Un estudio a largo plazo de los trabajadores de la salud en el Reino Unido ha permitido rastrear con precisión su historial de infección y vacunación. Reynolds et al. encontraron algunos efectos inesperados de amortiguación inmune causados por la infección con una variante heteróloga de la última ola de infección por el linaje Ómicron/Pango B.1.1.529. Los autores encontraron que la infección por Ómicron aumentó las respuestas inmunes a todas las demás variantes, pero las respuestas a Ómicron en sí fueron silenciadas. La infección con la variante Alfa proporcionó un impulso más débil para las respuestas específicas de Ómicron. Además, la infección por Ómicron después de una infección previa por Wuhan Hu-1 no pudo aumentar las respuestas de anticuerpos neutralizantes y células T contra Ómicron, revelando un profundo efecto de impronta y explicando por qué ocurren reinfecciones frecuentes.

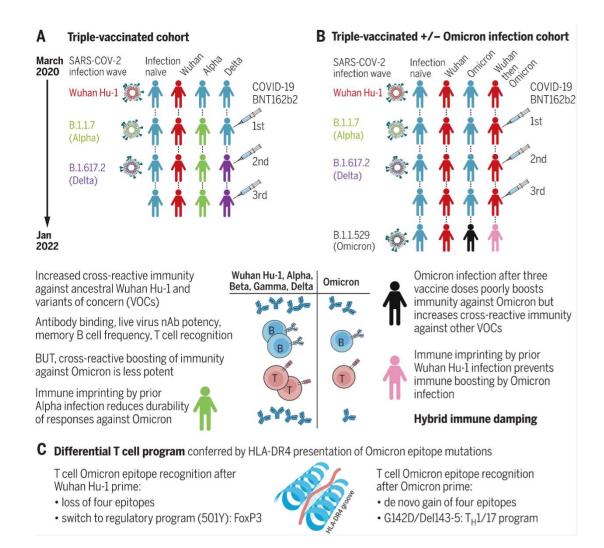
B.1.1.529 (Ómicron) y sus subvariantes plantean nuevos retos para el control de la pandemia de COVID-19. Aunque las poblaciones vacunadas están relativamente protegidas de enfermedades graves y muertes, los países con alta aceptación de vacunas están experimentando un número sustancial de casos con infecciones irruptivas y reinfección frecuente.

Catherine J. Reynolds y colegas del Department of Infectious Disease del Imperial College de Londres, analizaron la inmunidad de protección cruzada contra B.1.1.529 (Ómicron) en trabajadores de la salud (HCW) triplemente vacunados con diferentes historias inmunoimpresas de infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo durante las primeras olas de Wuhan Hu-1, B.1.1.7 (Alpha) y B.1.617.2 (Delta) y después de la infección durante la ola B.1.1.529 (Ómicron) en individuos previamente propensos a infección y aquellos con inmunidad híbrida, para investigar si la infección por B.1.1.529 (Ómicron) podría aumentar aún más la inmunidad adaptativa. Se evaluaron el dominio de unión al receptor (RBD) de la subunidad 1 (S1) y la unión a espigas completas, la potencia del anticuerpo neutralizante del virus vivo (nAb), la frecuencia de las células B de memoria (MBC) y las respuestas de las células T contra los grupos de péptidos y el antígeno procesado de forma natural.

El reconocimiento de células B y T y la potencia de nAb se incrementaron contra variantes anteriores de preocupación (COV) en los trabajadores sanitarios triplemente vacunados, pero esta inmunidad mejorada se atenuó contra B.1.1.529 (Ómicron). Además, la impronta inmune después de la infección por B.1.1.7 (Alfa) resultó en una menor durabilidad de la unión de anticuerpos contra B.1.1.529 (Ómicron), y S1 RBD y la unión a VOC de pico completo se correlacionaron mal con la potencia nAb del virus vivo. La mitad de los trabajadores sanitarios triple vacunados no mostraron respuesta de células T al antígeno procesado B.1.1.529 (Ómicron) S1, y todos tuvieron respuestas reducidas al grupo de péptidos B.1.1.529 (Ómicron), independientemente de los antecedentes de infección por SARS-CoV-2. El mapeo de la inmunidad de las células T en los transgénicos de antígenos leucocitarios humanos de clase II mostró que las mutaciones de pico individuales podrían resultar en la pérdida o ganancia del reconocimiento del epítopo de las células T, con cambios en los programas efectores y reguladores de las células T. Los individuos triplemente vacunados, previamente sin infección infectados durante la ola B.1.1.529 (Ómicron) mostraron un refuerzo de la RBD S1 reactiva cruzada y la unión a la espiga completa, la potencia del virus vivo nAb y la inmunidad de las células T contra los COV anteriores, pero menos contra B.1.1.529 (Ómicron) en sí. La impronta inmune de la infección previa de Wuhan Hu-1 anuló cualquier unión mejorada de anticuerpos de reactividad cruzada, reconocimiento de células T, frecuencia

de MBC o potencia de nAb después de la infección por B.1.1.529 (Ómicron).

El aumento de la vacuna da como resultado patrones distintos e impresos de inmunidad híbrida con diferentes combinaciones de infección por SARS-CoV-2 y vacunación. La protección inmunitaria se ve reforzada por la infección por B.1.1.529 (Ómicron) en los individuos triplemente vacunados y previamente ingenuos, pero este aumento se pierde con la impresión previa de Wuhan Hu-1. Esta "amortiguación inmune híbrida" indica una subversión sustancial del reconocimiento inmune y la modulación diferencial a través de la impronta inmune y puede ser la razón por la cual la onda B.1.1.529 (Ómicron) se ha caracterizado por una infección irruptiva y una reinfección frecuente con una protección relativamente preservada contra la enfermedad grave en individuos triplemente vacunados.



Amortiguación inmune híbrida. (A) Los trabajadores sanitarios triplemente vacunados con diferentes antecedentes de infección por SARS-CoV-2 muestran una mayor inmunidad de reactividad cruzada contra los COV, menos contra Ómicron. (B) La infección irruptiva durante la onda de Ómicron aumenta la inmunidad de reactividad cruzada en individuos triplemente vacunados, previamente sin infección contra los COV, menos contra el propio Ómicron; La impresión por infección previa de Wuhan Hu-1 aumenta el refuerzo inmunológico de Ómicron. (C) El reconocimiento de células T de secuencias de mutaciones de Ómicron está relacionado con la transcripción alterada.

Catherine J. Reynolds CJ et al. Immune boosting by B.1.1.529 (Ómicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure. SCIENCE, 14 Jun 2022, Vol 377, Issue

DOI: 10.1126/science.abq1841.

#### **RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIVIRALES**

Las recetas para el exitoso medicamento de Pfizer, Paxlovid, se han disparado en las últimas semanas. Esa es una buena noticia para muchos pacientes con COVID-19, ya que se ha demostrado que la píldora reduce la enfermedad grave de las infecciones por SARS-CoV-2. Pero una serie de nuevos estudios de laboratorio muestran que el coronavirus puede mutar de maneras que lo hacen menos susceptible al medicamento, con mucho, el más utilizado de los dos medicamentos antivirales orales autorizados para tratar COVID-19 en los Estados Unidos. Los investigadores han encontrado algunas de esas mutaciones en variantes que ya circulan en personas infectadas, lo que plantea nuevas preocupaciones de que los médicos pronto podrían perder una de sus mejores terapias para combatir el COVID-19.

Los estudios muestran que, cuando se ejerce presión sobre el virus, este se escapa. Los estudios de resistencia se producen inmediatamente después de otras preocupaciones recientes sobre Paxlovid, que en los Estados Unidos sigue restringido para su uso en personas con factores de riesgo que los hacen más propensos a desarrollar COVID-19 grave. Confirmando los informes anecdóticos ampliamente informados por los medios de comunicación, varios estudios han encontrado que un pequeño porcentaje de personas infectadas que reciben el curso normal de 5 días inicialmente se sienten mejor, solo para que sus síntomas se recuperen. Y han crecido las preguntas sobre si Paxlovid ayuda a aquellos que no están en alto riesgo de enfermedad grave. Pfizer a principios de este mes detuvo un gran ensayo del medicamento en pacientes con COVID-19 de riesgo estándar porque no mostraba una protección estadísticamente significativa contra la muerte o la hospitalización.

La FDA otorgó la autorización de uso de emergencia para Paxlovid en diciembre de 2021. El medicamento consiste en Nirmatrelvir, el antiviral activo, y ritonavir, un compuesto que ralentiza la descomposición de Nirmatrelvir en el cuerpo. Debido a los cuellos de botella en la fabricación de Nirmatrelvir, el lanzamiento de Paxlovid fue lento: los médicos en los Estados Unidos emitieron solo 40 000 o menos recetas por semana hasta mediados de abril. Desde entonces, las recetas han aumentado a más de 160 000 por semana, según las últimas cifras de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Ese aumento crea

una presión selectiva sobre el virus, favoreciendo mutaciones que lo ayudan a sobrevivir en presencia del medicamento. Y debido a que cada persona infectada hace billones de copias del SARS-CoV-2, el virus tiene muchas oportunidades para probar diferentes mutaciones a medida que se replica.

Hasta ahora, esas mutaciones no parecen haber interferido con la efectividad de Paxlovid. Nirmatrelvir evita que la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro) corte una molécula precursora larga producida por el virus en proteínas activas más cortas, un paso esencial en la reproducción del SARS-CoV-2. En febrero, los investigadores de Pfizer informaron en JBC Accelerated Communications que el Nirmatrelvir seguía siendo efectivo para detener la actividad de Mpro en múltiples variantes del SARS-CoV-2, incluidas Alpha, Beta, Delta, Gamma, Lambda y Ómicron, así como la cepa original. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el virus está a punto de desarrollar resistencia, un destino que le corresponde a muchos medicamentos antivirales. Dos preprints publicados en bioRxiv el 7 de junio, por ejemplo, muestran que el SARS-coV-2 cultivado en el laboratorio gana rápidamente la capacidad de evitar el ataque de Nirmatrelvir. Dos grupos de investigación cultivaron de forma independiente el coronavirus con bajos niveles de Nirmatrelvir, matando a algunos, pero no a todos. Tales pruebas están destinadas a simular lo que podría suceder en una persona infectada que no toma todo el régimen del medicamento o un paciente inmunocomprometido que tiene problemas para eliminar el virus.

Uno de esos estudios, dirigido por Dirk Jochmans, virólogo de KU Leuven en Bélgica, encontró que después de 12 rondas de tratamiento con nirmatrelvir, el SARS-CoV-2 acumuló tres mutaciones, en las posiciones 50, 166 y 167 en la cadena de aminoácidos que componen Mpro, que redujeron la susceptibilidad del virus al Nirmatrelvir 20 veces, según lo determinado por la dosis de medicamento requerida para matar a la mitad del virus en una muestra. El otro estudio, dirigido por Judith Margarete Gottwein, viróloga de la Universidad de Copenhague, también detectó posibles mutaciones que confieren resistencia en las posiciones 50 y 166 en Mpro. Cuando esas mutaciones ocurrieron juntas, el virus era 80 veces menos susceptible al Nirmatrelvir. De hecho, algunas de estas mutaciones ya están en personas infectadas por coronavirus, según el trabajo de Adam Godzik, experto en bioinformática de la

Universidad de California, Riverside. Godzik y sus colegas rastrearon la base de datos GISAID, un catálogo de más de 10 millones de genomas de SARS-CoV-2 secuenciados a partir de virus aislados de individuos infectados, en busca de cambios de aminoácidos en posiciones en Mpro cerca de donde se une Nirmatrelvir. En un preprint de bioRxiv publicado el 30 de mayo, informaron que las mutaciones en los aminoácidos 166 y 167, dos de las mutaciones de resistencia marcadas por el grupo belga, ya estaban en virus que circulaban en personas. Debido a que estas mutaciones ocurrieron antes del uso generalizado de Paxlovid, probablemente ocurrieron al azar. Sin embargo, revelan que la enzima tiene cierta flexibilidad en estas posiciones que podría ayudar al virus a trabajar en torno al medicamento. Y la lista de posibles mutaciones de resistencia sigue creciendo. En un artículo publicado en bioRxiv, Jun Wang, un químico de medicina de la Universidad de Rutgers y sus colegas informan de 66 mutaciones comunes a Mpro cerca del sitio de unión de Nirmatrelvir. Al igual que el equipo de Godzik, rastrearon la base de datos GISAID para encontrar versiones alteradas de la proteasa, pero luego fueron un paso más allá. Agregando el gen para cada una de estas variantes de Mpro a la bacteria Escherichia coli, crearon suministros de las enzimas para pruebas adicionales: primero para determinar si cada variante aún llevaba a cabo las tareas esenciales de cortar proteínas virales, y segundo para determinar si las mutaciones permitieron a Mpro resistir a Nirmatrelvir. Once de las 66 variantes conservaron la función de la proteasa (las otras la deterioraron), y cinco de las 11 eran resistentes al Nirmatrelvir, lo que requirió al menos un aumento de 10 veces del medicamento para eliminar la mitad del virus en la muestra. Una de esas variantes tenía una mutación de resistencia previamente vista, en la posición 166, pero las otras cuatro tenían soluciones novedosas en las posiciones 144, 165, 172 y 192.

La resistencia a antivirales es una cuestión de tiempo. Una posibilidad de que no haya ocurrido ya de forma masiva es que no haya suficientes personas que hayan tomado Paxlovid aún para obligar al virus a mutar. Otra explicación es que puede tomar múltiples mutaciones en Mpro para que el virus se mueva alrededor de Paxlovid mientras permanece completamente funcional y fácilmente transmisible. Hasta ahora, los estudios muestran que los pacientes que tienen un rebrote de los síntomas, lo que sucede en solo el 2% o menos de los que toman el medicamento, el rebrote no parece deberse a mutaciones de resistencia.

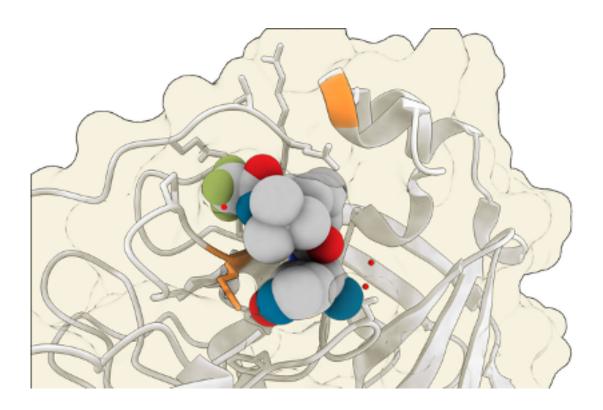
Pfizer dice que su régimen Paxlovid puede prevenir la resistencia. Los pacientes solo toman el medicamento durante un período corto y, por lo general, reciben una dosis "muchas veces más alta" que la requerida para evitar que el virus se replique en las células, minimizando así las oportunidades de que el virus mute.

Dar a los pacientes múltiples antivirales podría ayudar a prevenir la resistencia al dificultar que el virus evolucione alrededor de diferentes compuestos al mismo tiempo, una estrategia que ha demostrado ser altamente efectiva en el tratamiento de otros virus, incluidos el VIH y la hepatitis C. Otros dos antivirales contra el SARS-CoV-2 están autorizados en los Estados Unidos, pero tienen inconvenientes. El otro medicamento oral, Molnupiravir, ha demostrado ser considerablemente menos efectivo que Paxlovid, y ha planteado preocupaciones de seguridad porque induce mutaciones genéticas aleatorias en el virus, que generalmente impiden que se replique, pero también podría generar nuevas variantes peligrosas, advierten algunos científicos. Y Remdesivir, que interfiere con la capacidad del virus para copiar su genoma, está aprobado para su uso en pacientes con síntomas leves a moderados en riesgo de enfermedad grave. Pero debe administrarse por vía intravenosa. Un preprint publicado en bioRxiv sugiere que la combinación de Molnupiravir y Nirmatrelvir es más efectiva para combatir las infecciones por SARS-CoV-2 que cualquiera de los antivirales administrados solos, al menos en ratones. Pero la estrategia aún no ha sido ampliamente adoptada por los médicos.

Mientras tanto, las compañías farmacéuticas están compitiendo para completar los ensayos clínicos con antivirales adicionales contra el SARS-CoV-2, algunos dirigidos a Mpro en diferentes sitios. Pero esos aún no están disponibles. Y numerosos investigadores, incluidos representantes de la organización sin fines de lucro Drugs for Neglected Diseases Initiative, se han quejado de que Pfizer no ha hecho que Paxlovid esté fácilmente disponible para ensayos de terapias combinadas. La compañía ha dicho que planeaba hacer esos estudios por sí misma, aunque algunos son escépticos.

Hasta que haya más medicamentos antivirales disponibles, Paxlovid permanecerá esencialmente solo, lo que aumentará los temores de que tarde o temprano perderá su impacto. Cuando son presionados por un solo antiviral, los virus

generalmente encuentran una forma de evitar el medicamento, y la resistencia ocurrirá más tarde o más temprano.



En estudios de laboratorio, varios sitios (naranja) en una de las proteasas del coronavirus pueden mutar, haciendo que el virus sea más resistente al ingrediente activo en Paxlovid (que se muestra aquí como esferas grises y de colores enclavadas en la proteasa).

GRÁFICO: V. Altounian/Science; DATOS: RCSB Protein Data Bank, ID 7U28.

Service RF. Bad news for Paxlovid? Coronavirus can find multiple ways to evade COVID-19 drug Lab studies identify resistance mutations in SARS-CoV-2's protease, and some circulating variants have them. Science, 29 JUN, 2022; DOI: 10.1126/science. add7226.

#### ¿A QUIÉN SE DEBE VACUNAR PRIMERO?

Ante el desafío de asesorar a la Organización Mundial de la Salud sobre quién debería ser el primero en recibir las vacunas contra el COVID-19, un grupo asesor utilizó un enfoque que no había probado antes. El Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE), un equipo de alrededor de 15 médicos de salud pública, epidemiólogos y otros especialistas, ha estado haciendo recomendaciones a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre quién debe recibir qué vacunas desde 1999. Pero a principios de 2020, el grupo enfrentó su desafío más desalentador hasta el momento. A medida que el mundo se tambaleaba por los sistemas de salud abrumados, los bloqueos y el cierre de escuelas y negocios, el SAGE tuvo que asesorar a la OMS sobre cómo sus 194 estados miembros deberían implementar lo que inicialmente sería un suministro limitado de vacunas COVID-19.

Hasta este punto, el SAGE había basado sus recomendaciones casi exclusivamente en evidencias científicas: datos inmunológicos y epidemiológicos, los resultados de los ensayos clínicos, etc. Pero con el SARS-CoV-2 presentando una amenaza más grave para la salud y la estabilidad mundiales que cualquier otro patógeno en las dos décadas de existencia del SAGE, el organismo asesor se enfrentaba a decisiones más consecuentes y moralmente tensas que cualquier otra que hubiera enfrentado antes.

Por primera vez en la historia del SAGE, los especialistas en ética fueron incluidos en su convocatoria de nominados para un grupo de trabajo sobre vacunas (junto con especialistas vacunología, enfermedades infecciosas, epidemiología, modelización y salud pública). Además, la primera tarea del grupo de trabajo fue elaborar un marco ético que informara y justificara las recomendaciones posteriores sobre qué grupos de todo el mundo deberían ser los primeros en recibir las vacunas contra la COVID-19. En resumen. a la ética se le dio un asiento en la mesa en las deliberaciones del SAGE.

Los marcos éticos, un conjunto de principios, valores o reglas morales, se desarrollan rutinariamente en la ciencia, la medicina y la política de salud para quiar la investigación y la práctica, y para facilitar a las partes interesadas la identificación de intervenciones o áreas de investigación que son éticamente problemáticas. En 2017, por ejemplo, la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos coprodujo un informe que incluía siete "principios generales para la gobernanza de la edición del genoma humano".

El grupo SAGE se basó en esta tradición de marcos éticos para desarrollar un marco de valores para la asignación y priorización de la vacunación contra el COVID-19. En este documento, primero articularon el objetivo moral general del despliegue mundial de vacunas COVID-19: "contribuir significativamente a la protección equitativa y la promoción del bienestar humano entre todas las personas del mundo". Luego establecieron seis principios para guiar la asignación de vacunas COVID-19 dentro y entre los países frente a un suministro limitado. Para cada principio, especificamos dos o tres objetivos: metas específicas para una pandemia. Por ejemplo, "proteger el funcionamiento continuo de los servicios esenciales, incluidos los servicios de salud" fue uno de los tres objetivos vinculados al principio del bienestar humano. Finalmente, junto con los principios y objetivos, señalaron varios "grupos de uso prioritario" a considerar para el acceso temprano a la vacunación, desde trabajadores de la salud y personas con comorbilidades hasta trabajadores migrantes y refugiados de bajos ingresos.

Desarrollar este marco ético fue un desafío. Los miembros del SAGE solo representaban a 11 países. Y aunque no hubo acritud durante las muchas semanas de discusiones, todos manifestaron una perspectiva diferente. Aquellos que tenían experiencia en el tratamiento de niños, por ejemplo, estaban especialmente preocupados de que se debería considerar el impacto potencial de la pandemia en los menores de 18 años.

En las decisiones finales tuvo que participar el director general Tedros Adhanom Ghebreyesus. Cada palabra fue escrutada. En el objetivo general y en uno de los seis principios, por ejemplo, se acordó referirse al "bienestar humano", no a la "salud humana" porque los efectos colaterales de la pandemia estaban alterando todos los aspectos de la vida humana. También se acordó precisar que minimizar la interrupción de la educación y el desarrollo socioemocional en niños en edad escolar era una forma de lograr el objetivo de reducir la disrupción social y económica (a su vez vinculada al principio del bienestar humano). Esperaban que llamar a los niños alentara al SAGE y a los líderes mundiales a prestar atención a las recomendaciones de la OMS a seguir considerando cómo las vacunas podrían apoyar la vida de los niños, incluso si las vacunas que podrían administrarse directamente a los niños aún no estuvieran disponibles.

Otra fuente de intenso debate fue el principio de reciprocidad. Una preocupación clave era que el término reciprocidad podría explotarse para que cualquier persona que hubiera hecho una contribución para promover la salud de otros en la pandemia (científicos o ejecutivos de compañías farmacéuticas, por ejemplo) pudiera obtener acceso prioritario a las vacunas COVID-19.

Establecer un marco ético fue el primer paso en un proceso de dos partes utilizado por el SAGE para desarrollar una guía sobre qué grupos priorizar para la vacunación contra COVID-19. En el marco, se habían marcado 27 grupos prioritarios. Luego se identificaron otros 11 grupos en discusiones posteriores; y el siguiente paso fue clasificar estos 38 grupos. Para recomendar de manera defendible que las personas sin hogar se vacunen antes que los trabajadores de producción de vacunas, hubo que integrar los principios y objetivos del marco con cualquier evidencia disponible sobre productos de vacunas específicos, la probable disponibilidad de vacunas, etc. Asumiendo que las vacunas protegerían a las personas de enfermedades

graves y la muerte, el grupo estaba haciendo recomendaciones que podrían afectar quién viviría y quién moriría.

El 20 de octubre de 2020 se publicó la Agenda del SAGE de la OMS para priorizar los usos de las vacunas COVID-19, antes de que las vacunas estuvieran disponibles para uso de emergencia. El propósito de la Agenda era proporcionar a los gobiernos recomendaciones basadas en la ética y en la evidencia, dados los datos disponibles en ese momento. Estableció a quién priorizar para la vacunación contra la COVID-19 en tasas de transmisión altas, medias o bajas, y en situaciones en las que las limitaciones del suministro de vacunas significaban que solo el 1-10%, 11-20% o 21-50% de la población podría estar cubierta.

Más de dos años después de la pandemia, es fácil olvidar que a finales de 2020, las ideas diferían sobre quién debería recibir primero una vacuna contra el COVID-19. Por ejemplo, ese septiembre, un grupo de destacados académicos propuso que se administraran vacunas para reducir los "años de esperanza de vida estándar perdidos". Esto habría movido a los adultos más jóvenes a la lista de prioridades. Asimismo, ese diciembre, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos recomendaron que los trabajadores esenciales se vacunaran antes que algunos adultos mayores, en parte para tratar de reducir las disparidades en casos y muertes entre diferentes grupos socioeconómicos y étnicos en todo el país.

Los datos disponibles en ese momento incluyeron hallazgos de que los mayores de 65 años tenían al menos 90 veces más probabilidades de morir o enfermarse gravemente de COVID-19 que los de 18 a 29 años. Las personas mayores de 85 años tenían 630 veces más probabilidades de morir o enfermarse gravemente. Después de evaluar estos datos, se decidió que la forma más éticamente defendible de desplegar suministros limitados de vacunas era priorizar la reducción directa de la muerte y la enfermedad grave. Sin evidencias sobre cómo la vacunación podría reducir la transmisión, priorizar la reducción de la muerte y la enfermedad grave también parecía ofrecer la mejor manera de salir de los confinamientos y otras políticas restrictivas de la pandemia que estaban socavando el bienestar humano.

En la Agenda se asignó a los trabajadores de

la salud que tenían un riesgo alto a muy alto de adquirir y transmitir la infección a la clasificación de mayor prioridad, por ejemplo, en los tres escenarios epidemiológicos y en las diferentes condiciones de suministro de vacunas. Esto se debió a su importancia para el funcionamiento continuo de los sistemas de salud (bienestar humano) y a su papel en la salvaguardia del bienestar de los demás (reciprocidad). Del mismo modo, se asignó a los maestros y otro personal escolar que se les ofrecieran vacunas una vez que la disponibilidad superara el 10-20% de la población de un país, debido a su importancia para promover el bienestar de los niños.

Aunque de alcance limitado, las breves encuestas administradas por la OMS a los órganos consultivos regionales y nacionales en materia de vacunas sugieren que el enfoque del SAGE fue útil para muchos países a la hora de definir –y justificar– sus estrategias de priorización. (La OMS familiarizó a los grupos consultivos técnicos nacionales de inmunización con el marco de valores y la Agenda través de una serie de seminarios web regionales). La mayoría de los países, en todo el espectro de ingresos, terminaron priorizando los grupos iniciales para la vacunación en línea con las recomendaciones del SAGE, con los trabajadores de la salud y los "adultos mayores" siendo los primeros en la fila. Y casi dos años después, el enfoque centrado en la ética y las evidencias del SAGE todavía está dando forma a la política en torno a la priorización de la vacunación contra COVID-19, incluso en un panorama muy diferente.

Es importante tener en cuenta que, aunque la equidad mundial ocupa un lugar destacado en el marco de valores, no estaba en el alcance del SAGE proporcionar orientación sobre la asignación de vacunas COVID-19 entre países. El mandato de COVAX, una iniciativa de múltiples socios en la que la OMS era un socio, era trabajar hacia el acceso equitativo a nivel mundial a las vacunas contra la COVID-19.

En la primera iteración de la Agenda, se apuntó a un nivel de precisión ética que resultó ser poco práctico. Por ejemplo, se colocó a los trabajadores de la salud en riesgo alto a muy alto de infección en una categoría separada de otros trabajadores de la salud. Pero los esquemas de priorización demasiado complicados o prescriptivos son difíciles de implementar. De hecho, algunos países, como el Reino Unido, priorizaron la vacunación

de las personas que no eran trabajadores de la salud, principalmente en función de la edad. Para proporcionar un enfoque que podría implementarse más fácilmente a nivel nacional, la Agenda actualizada para 2022 incluye menos grupos prioritarios y los describe de manera más simple.

Aunque el enfoque del SAGE, todavía muy en desarrollo, ofrece un modelo de cómo integrar la ética con la evidencia, la realidad demostró que este tipo de megagrupos consultores son poco prácticos. Al final, cada gobierno hizo lo que le dio la gana y el papel del SAGE fue científicamente inútil y políticamente anecdótico.

Faden R et al. Who to vaccinate first? A peek at decision-making in a pandemic. Nature 607, 235-238 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-01899-2

#### **IDENTIFICACIÓN DE CORONAVIRUS EN AGUAS RESIDUALES**

Una técnica que detecte cepas de coronavirus que circulan en una comunidad podría convertirse en un sistema de temprana alerta. Las muestras de aguas residuales podrían ayudar a detectar nuevas variantes del SARS-CoV-2 de forma temprana.

Investigadores en California han arrojado una gran cantidad de datos de los desechos del inodoro. Por primera vez, los científicos han podido detectar variantes específicas del SARS-CoV-2 en aguas residuales semanas antes de que aparecieran en las clínicas de prueba.

Los datos de aguas residuales rastrearon "ola tras ola de diferentes virus". La técnica podría eventualmente usarse para rastrear variantes emergentes y acelerar la respuesta de salud pública.

Los grupos de investigación de todo el mundo han utilizado la vigilancia de aguas residuales para rastrear el SARS-CoV-2, pero estos enfoques generalmente detectaron solo la presencia y la cantidad del virus. Esto se utilizó para estimar la cantidad de transmisión en una comunidad. Pero los esfuerzos para identificar qué variantes circulaban y qué tan prevalentes eran han estado plagados de datos de baja calidad. Para superar esto, un equipo en California desarrolló un método que utiliza nanoperlas para aumentar la cantidad de ARN viral que se puede secuenciar a partir de una muestra de aguas residuales. Las técnicas anteriores permitieron a los científicos secuenciar no más del 40% del ARN viral en una muestra, mientras que el método de nanoperlas permitió a los investigadores secuenciar casi el 95%. El equipo de California también desarrolló una herramienta, llamada Freyja, para identificar las variantes presentes en cada muestra y su abundancia relativa.

Los investigadores detectaron las variantes Alfa y Delta del coronavirus en aguas residuales hasta dos semanas antes de que las cepas fueran recogidas mediante hisopados y pruebas a las personas en clínicas. También detectaron Ómicron aproximadamente diez días antes de que la primera persona diera positivo en San Diego, y rastrearon el aumento de la variante BA.1 de Ómicron en la población.

Pero aún no está claro si la técnica funcionará para rastrear las variantes de rápida propagación de Ómicron BA.4 y BA.5, que han sido difíciles de distinguir entre sí.

Mallapaty S. COVID variants found in sewage weeks before showing up in tests. Nature, Jul 22, 2022. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-01874-x.

#### LAS VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2 **ALTERAN LA MENSTRUACIÓN DE MÁS DEL 40% DE LAS MUJERES**

Kathryn Clancy recibió su primera dosis de una vacuna contra el COVID-19 a principios de 2021 y 10 días después se encontró sentada incómodamente en una reunión de trabajo de Zoom durante uno de los períodos más pesados que había experimentado. Clancy, antropóloga biológica de la Universidad de Illinois, Urbana-Champaign, no habría pensado en relacionar la experiencia con la dosis de Moderna que había recibido si no fuera por su estudiante graduada, Katharine Lee, ahora en la Universidad de Tulane, quien compartió una historia similar. Clancy compartió su historia en Twitter y comprobó que cientos de personas respondieron con historias paralelas, lo que la llevó a sospechar un posible vínculo con la vacunación.

Esas sospechas han crecido con la finalización de una encuesta más formal en la que Clancy, Lee y sus colegas recopilaron miles de historias de sangrado intermenstrual y sangrado más abundante después de una vacuna COVID-19 de personas de todo el mundo. Entre abril y octubre de 2021, la encuesta dio la bienvenida a cualquier persona mayor de 18 años que tenga o solía tener el período. Debido a eso, es probable que el porcentaje de afectados no sea representativo de la población general, y de hecho, un enorme 42% de aproximadamente 16000 personas en la encuesta que tenían un ciclo menstrual regular dijeron que sangraban más fuertemente de lo habitual después de la vacunación, un número mucho más alto de lo que otros han informado.

Después de que el tweet inicial de Clancy atrajase tal respuesta, ella y Lee se propusieron indagar más en el tema, inicialmente realizando una encuesta a 500 personas sobre experiencias menstruales después de la vacunación por COVID-19. Cuando 500 mujeres se inscribieron en la primera hora después de que la encuesta se publicara online, Clancy se dio cuenta de que el proyecto se dispararía mucho más allá de lo que había anticipado. Participaron más de 165 000 personas en todo el mundo que fueron vacunadas con dos dosis. El equipo informa en Science Advances sobre un subconjunto de 39 000 de su primera ronda de análisis.

Entre las personas posmenopáusicas, el sangrado vaginal inexplicable es un síntoma de cáncer uterino, por lo que si ocurriese después de una

dosis de vacuna, podría causar una preocupación innecesaria. En los resultados de la encuesta, el 66% de 673 personas posmenopáusicas informaron sangrado intermenopáusico, al igual que el 39% de las 280 personas que recibieron terapia hormonal de afirmación de género. Debido a estas hormonas que toma este último grupo, muchas mujeres no tienen el período y pueden presentar uno muy doloroso.

Los resultados de la encuesta, incluso con las advertencias de las autoras, podrían generar preocupación sobre la posibilidad de irregularidades menstruales después de la vacunación, pareciendo ser mucho mayor de lo que realmente es. Además de atraer probablemente a personas que habían experimentado estos problemas, el estudio no incluyó encuestas a un grupo de control de personas no vacunadas ni comparó los ciclos menstruales previos a la vacuna con los ciclos posteriores a la vacuna en las encuestadas a lo largo del tiempo. En una encuesta en Noruega un 13% de mujeres dijeron que sus períodos eran más pesados después de la vacunación contra el COVID-19; eso en comparación con el 7% del mismo grupo que dijo que su período antes de la vacunación fue más pesado de lo normal.

Los ensayos clínicos de las vacunas contra la COVID-19 no buscaron efectos en el ciclo menstrual. Independientemente de la prevalencia de irregularidades menstruales después de la vacunación contra el COVID-19, los científicos señalan que hay hipótesis que podrían explicarlo. Al igual que las infecciones y las fiebres, que se sabe que afectan a los períodos, la respuesta del sistema inmunitario a la vacunación puede alterar los patrones de hormonas sexuales o las células que se acumulan y descomponen el revestimiento uterino, las cuales están interrelacionadas con la inmunología. Ha habido investigaciones limitadas sobre otras vacunas y períodos, pero un estudio de Japón encontró una asociación con la vacuna contra el virus del papiloma humano y la menstruación irregular.

doi: 10.1126/science.add9678.

#### UNA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS PODRÍA **EVITAR OTRA**

Los datos de Qatar sugieren que la inmunidad natural inducida por la infección con SARS-CoV-2 proporciona un fuerte escudo contra la reinfección por una variante pre-Ómicron durante 16 meses o más. Esta protección contra la contracción del virus disminuye con el tiempo, pero la inmunidad desencadenada por una infección previa también frustra el desarrollo de síntomas graves de COVID-19, y esta protección no muestra signos de disminuir. Los científicos también advierten que los resultados del estudio no significan que las personas infectadas puedan omitir la vacunación. Un estudio separado realizado por muchos de los mismos autores encontró que las personas que tenían inmunidad natural e inmunidad a la vacuna estaban sustancialmente más protegidas contra el virus que las personas que tenían solo uno de los dos.

Altarawneh HN et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Ómicron Infections. July 7, 2022; N Engl J Med 2022; 387:21-34. DOI: 10.1056/NEJMoa2203965.

Chemaitelly H et al. Duration of immune protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection in Qatar. medRxiv 2022.07.06.22277306; doi: https://doi.org/10.1101/2022.07.06.22277306.

# 04

# BREVIALIA



#### LOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS PUEDEN CAUSAR DOLOR CRÓNICO

Un nuevo estudio publicado en Science Translational Medicine proporciona evidencias de que la inflamación mediada por neutrófilos protege contra el desarrollo de dolor crónico en personas con dolor de espalda agudo. Este hallazgo sugiere que los medicamentos antiinflamatorios como los esteroides o los AINEs, que a menudo se usan para tratar el dolor agudo, podrían hacer más daño que bien a largo plazo.

Los investigadores realizaron análisis de transcriptoma completo en células inmunes periféricas de 98 pacientes con dolor lumbar, tanto en la etapa aguda como 3 meses después. Los participantes se clasificaron en dos grupos según si el dolor persistía o se había resuelto en el punto de tiempo de 3 meses. El equipo descubrió que los pacientes cuyo dolor se había resuelto a los 3 meses, pero no aquellos que desarrollaron dolor persistente, exhibieron una dramática regulación ascendente transitoria de las vías inflamatorias dependientes de neutrófilos durante la fase aguda. Se obtuvieron hallazgos similares de una cohorte de replicación de pacientes con trastorno temporomandibular.

Para investigar más a fondo los mecanismos subyacentes a la transición del dolor agudo al crónico, Allegri y sus colegas dirigieron su atención a los modelos animales de dolor. En tres modelos de ratón diferentes, el tratamiento agudo con el esteroide dexametasona o el AINE diclofenaco inicialmente proporcionó alivio del dolor, pero dificultó la recuperación a largo plazo. El agotamiento de los neutrófilos también prolongó el estado de dolor en estos modelos.

Los investigadores obtuvieron datos del Biobanco del Reino Unido sobre el uso de analgésicos en humanos, y descubrieron que el uso de AINEs para tratar el dolor de espalda agudo se asoció con un riesgo 1.76 veces mayor de desarrollar dolor de espalda crónico. No se observó tal efecto con analgésicos con diferentes mecanismos de acción, como paracetamol o antidepresivos.

> Parisien, M. et al. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. Sci. Transl. Med. https:// doi.org/10.1126/scitranslmed.abj9954 (2022).

Wood, H. Anti-inflammatory drugs could cause chronic pain. Nat Rev Neurol 18, 382 (2022). https:// doi.org/10.1038/s41582-022-00676-z.

#### EL ENVEJECIMIENTO TISULAR IMPIDE LA REMIELINIZACIÓN EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La remielinización mejorada con medicamentos en personas con esclerosis múltiple (EM) es menos eficiente en individuos mayores, según muestra un estudio reciente. Los hallazgos brindan una oportunidad para optimizar las terapias de remielinización y mejorar los resultados clínicos.

La EM causa desmielinización del SNC, que se asocia con la degeneración neuronal posterior y la acumulación de discapacidad. Las terapias que promueven la remielinización tienen la capacidad de detener o posiblemente incluso revertir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el potencial de remielinización en pacientes de diferentes edades no está claro. La mielina puede repararse a sí misma de manera muy eficiente en animales jóvenes, pero esto se ralentiza con la edad y en la vejez.

Para investigar la capacidad de remielinización relacionada con la edad, McMurran y sus colegas analizaron los datos del ensayo recientemente publicado en el Centro de Cambridge para la Reparación de la Mielina, CCMR One. En este ensayo, los pacientes con EM remitente-recurrente fueron asignados al azar para recibir el agonista del receptor retinoide-X bexaroteno o placebo durante 6 meses.

No se cumplió el criterio de valoración primario del ensayo CCMR One, pero el tratamiento mejoró los marcadores de remielinización. Específicamente, el bexaroteno redujo la latencia de los potenciales evocados visuales, que es una medida funcional de la remielinización. Del mismo modo, el tratamiento con bexaroteno aumentó la relación de transferencia de magnetización, una medida de la integridad estructural del tejido, en lesiones en la materia gris profunda y cortical y el tronco encefálico. McMurran y sus colegas analizaron los cambios en estas medidas en el rango de edad de los participantes (25-50 años) para evaluar los efectos de la edad sobre la remielinización. El análisis de la latencia potencial evocada visual reveló una correlación negativa entre la edad y la reducción de la latencia inducida por el tratamiento con bexaroteno. La reducción relacionada con el tratamiento fue significativa solo hasta la edad de 42 años. Del mismo modo, los aumentos inducidos por bexaroteno en la relación de transferencia de magnetización en lesiones de materia gris profunda disminuyeron con el aumento de la edad y fueron significativos solo hasta la edad de 43 años. Los efectos en la materia gris cortical y las lesiones del tronco encefálico no se vieron afectados por la edad. En general, los hallazgos demuestran que los efectos beneficiosos del bexaroteno se reducen con el aumento de la edad. Estos hallazgos son consistentes con la literatura animal que demuestra el fracaso de la remielinización a edades más avanzadas, y con los estudios clínicos que muestran la acumulación de discapacidad dependiente de la edad entre las personas con EM.

Los investigadores sugieren que la combinación de terapias de remielinización con enfoques para revertir aspectos del envejecimiento biológico podría mejorar la remielinización en la vejez. Ahora están planeando un ensayo clínico para probar clemastina, que promueve la diferenciación de las células progenitoras de oligodendrocitos (OPC), con metformina, que se ha demostrado que rejuvenece las OPC y promueve la remielinización en ratas envejecidas. La combinación de terapias de remielinización con enfoques para revertir aspectos del envejecimiento biológico podría mejorar la remielinización.

> McMurran, C. E. et al. Remyelination in humans due to a retinoid-X receptor agonist is age-dependent. Ann. Clin. Neurol. https://doi.org/10.1002/acn3.51595 (2022)

Fyfe, I. Ageing reduces potential for remyelination in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 18, 381 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00680-3.

# LA TERAPIA GÉNICA PROTEGE FRENTE A LA **NEUROINFLAMACIÓN**

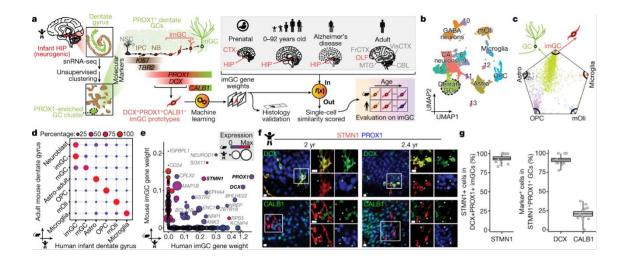
La terapia génica para inducir la expresión de IL-2 en astrocitos puede proteger contra la neuroinflamación, según han demostrado estudios en animales. Se sabe que la IL-2 promueve la expansión de las células reguladoras T antiinflamatorias en el cerebro. Yshii et al. entregaron el gen IL2 a los astrocitos a través de un vector viral adenoasociado en modelos de ratón con lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular isquémico y esclerosis múltiple. El tratamiento protegió contra la neuroinflamación, lo que indica que el enfoque tiene potencial clínico en diversas condiciones que involucran neuroinflamación.

Yshii, L. et al. Astrocyte-targeted gene delivery of interleukin 2 specifically increases brain-resident regulatory T cell numbers and protects against pathological neuroinflammation. Nat. Immunol. https://doi.org/10.1038/s41590-022-01208-z (2022).

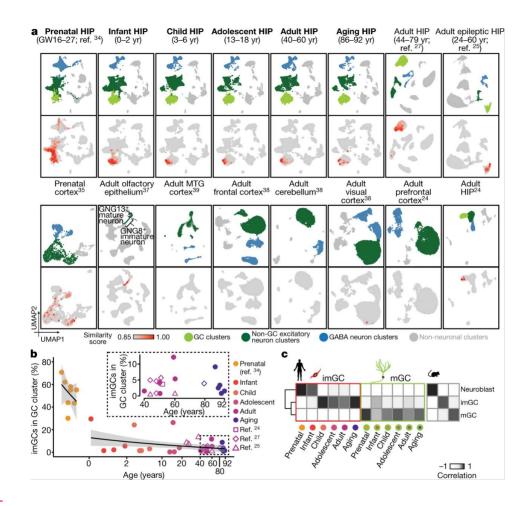
Fyfe, I. Gene therapy protects against neuroinflammation. Nat Rev Neurol 18, 381 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00683-0.

# FALTA DE CÉLULAS EN EL HIPOCAMPO DE PACIENTES CON ALZHEIMER QUE PODRÍAN SER **ESENCIALES PARA LA REPARACIÓN DE DAÑOS**

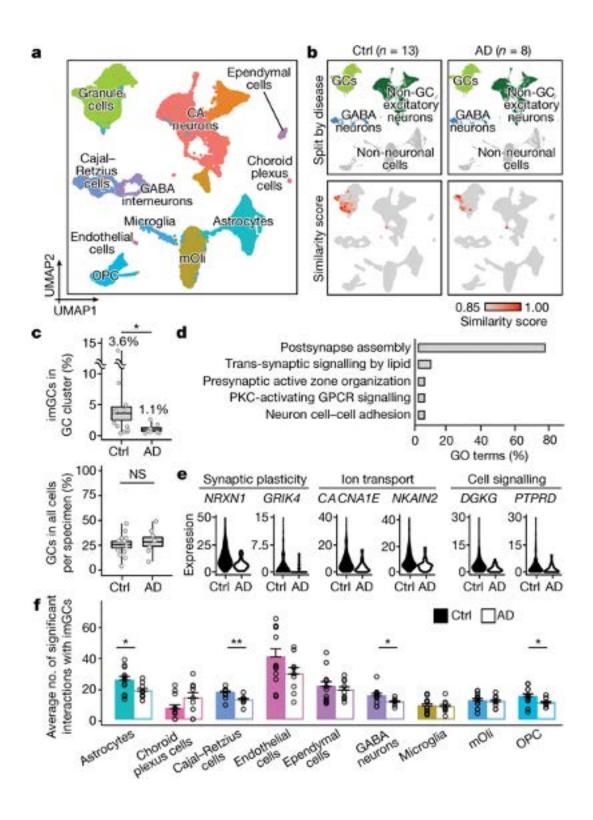
Las células granulares dentadas inmaduras (IMGC) que surgen de la neurogénesis del hipocampo adulto contribuyen a la plasticidad y a las funciones cerebrales únicas en roedores y están desreguladas en múltiples trastornos neurológicos humanos. Poco se sabe sobre las características moleculares de las IMGC del hipocampo humano adulto, e incluso su existencia está en debate. El grupo de Yi Zhou, del Department of Neuroscience and Mahoney Institute for Neurosciences, Perelman School of Medicine, de la Universidad de Pensilvania, en Filadelfia, realizó la secuenciación de ARN de un solo núcleo con la ayuda de un enfoque analítico validado basado en el aprendizaje automático para identificar IMGC y cuantificar su abundancia en el hipocampo humano en diferentes etapas a lo largo de la vida. Identificaron características moleculares comunes de las IMGC humanas a lo largo de la vida y observaron dinámicas transcripcionales dependientes de la edad en las IMGC humanas que sugieren cambios en la funcionalidad celular, las interacciones de nicho y la relevancia de la enfermedad, que difieren de las de los ratones. También encontraron una disminución en el número de IMGC con expresión génica alterada en la enfermedad de Alzheimer. Finalmente, demostraron la capacidad de neurogénesis en el hipocampo humano adulto con la presencia de progenitores neurales proliferantes raros de células granulares dentadas específicas del destino y con muestras guirúrgicas cultivadas. Estos hallazgos sugieren la presencia de un número sustancial de IMGC en el hipocampo humano adulto a través de la generación de novo de baja frecuencia y la maduración prolongada, y revelan sus propiedades moleculares a lo largo de la vida y en la enfermedad de Alzheimer.



snRNA-seq y análisis inmunohistológicos de IMGC en el hipocampo infantil humano



Análisis snRNA-seq de IMGC humanos a diferentes edades



Reducción del número y alteración de la expresión génica de IMGC en pacientes con enfermedad de Alzheimer

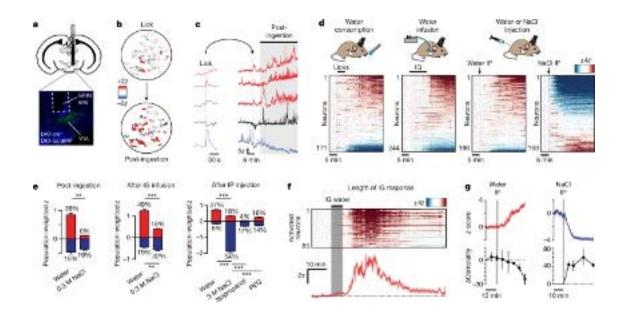
Zhou, Y., Su, Y., Li, S. et al. Molecular landscapes of human hippocampal immature neurons across lifespan. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04912-w

# **SUBSISTEMAS DOPAMINÉRGICOS** REGULADORES DE FUNCIÓN INTESTINAL

La comida y el aqua son gratificantes en parte porque satisfacen nuestras necesidades internas. Las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (ATV) se activan mediante recompensas gustativas, pero se desconoce cómo los animales aprenden a asociar estas señales orales con los efectos fisiológicos retardados de la ingestión. James C. R. Grove y colegas del Departamento de Fisiología de la Universidad de California en San Francisco mostraron que las neuronas dopaminérgicas individuales en el VTA responden a la detección de nutrientes o aqua en etapas específicas de ingestión. Un subconjunto importante de neuronas dopaminérgicas rastrea los cambios en la hidratación sistémica que ocurren decenas de minutos después de que los ratones sedientos beben aqua, mientras que diferentes neuronas dopaminérgicas responden a los nutrientes en el tracto gastrointestinal. La información sobre el equilibrio de líquidos se transmite al VTA por una vía hipotalámica y luego se redirige a los circuitos posteriores que rastrean las etapas orales, gastrointestinales y post-absortivas de la ingestión. Para investigar la función de estas señales, se utilizó un paradigma en el que los efectos orales y post-absortivos de un fluido pueden ser manipulados de forma independiente y separados temporalmente. Los ratones aprenden rápidamente a preferir un líquido sobre otro basándose únicamente en su capacidad de rehidratación y que este aprendizaje postingestivo se previene si las neuronas dopaminérgicas en el VTA se silencian selectivamente después del consumo. Estos hallazgos revelan que el sistema de dopamina del mesencéfalo contiene subsistemas que rastrean diferentes modalidades y etapas de ingestión, en escalas de tiempo de segundos a decenas de minutos, y que esta información se utiliza para impulsar el aprendizaje sobre las consecuencias de la ingestión.

Los animales deben decidir qué comer y beber. Esto presenta un desafío porque el valor nutricional de una fuente de alimento puede no ser obvio por su apariencia externa y las consecuencias de su ingestión no son evidentes al instante. Más bien, los animales deben aprender a través de la experiencia ingenua los valores de alimentos y líquidos específicos: si vale la pena esforzarse por obtenerlos y si deben consumirse si se encuentran. Por ejemplo, muchos animales obtienen la mayor parte de su agua de los alimentos y, por lo tanto, es probable que aprendan a través de la retroalimentación post-ingestiva qué fuentes de alimentos están rehidratándose.

Muchos aspectos del aprendizaje sobre las recompensas involucran neuronas dopaminérgicas (DA) en el área tegmental ventral VTA (neuronas VTA-DA). En respuesta al sabor de los alimentos o del agua, las neuronas VTA-DA liberan una explosión de dopamina que confiere valor a las señales asociadas. Sin embargo, el sabor de los alimentos y el agua son en sí mismos señales que predicen la satisfacción posterior de una necesidad interna (como la rehidratación), y su valor puede cambiar a medida que los animales aprenden sobre los efectos post-ingestivos de alimentos y líquidos específicos. Esto plantea la cuestión de cómo los nutrientes y fluidos internos, que son los reforzadores finales del comportamiento, están representados en el sistema de dopamina y se utilizan para impulsar el aprendizaje. Las neuronas DA rastrean los cambios en la hidratación.



Grove, J.C.R., Gray, L.A., La Santa Medina, N. et al. Dopamine subsystems that track internal states. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04954-0.

#### LAS HISTONAS PROTECTORAS DEL ADN

Dos metros de ADN están empaquetados dentro del núcleo de cada célula de nuestro cuerpo. El ADN se envuelve primero alrededor de nucleosomas que consisten en ocho proteínas histonas, y juntas forman cromatina. Los nucleosomas también contienen información de espaciado, y las colas de las histonas llevan modificaciones químicas que incluyen metilación, acetilación y ubiquitilación. Estas modificaciones, o marcas, instruyen a las células sobre qué genes deben expresarse y qué genes deben mantenerse en silencio. Innumerables proteínas han evolucionado para escribir, leer y borrar las marcas de histonas, en concierto con remodeladores y chaperonas. **Sebé-Pedrós** et al. arrojan nueva luz sobre las histonas mediante la reconstrucción de la historia evolutiva de las marcas de histonas y sus enzimas modificadoras y reguladores. Las modificaciones de histonas ocurren en Archaea, pero son raras. Aunque las proteínas que marcan las histonas tienen un origen pre-eucariota, las proteínas que leen marcas y chaperonas son innovaciones eucariotas. La evolución posterior de la cromatina se ha caracterizado por la diversificación entre las proteínas lectoras, incluso por la "captura" y la transferencia por elementos transponibles y virus entre eucariotas.



SCIENCE, 7 Jul 2022, Vol 377, Issue 6602, pp. 167-168. DOI: 10.1126/science.add7609.

Nat. Ecol. Evol. 10.1038/s41559-022-01771-6 (2022).

#### LA FRAGILIDAD DEL CROMOSOMA Y **MASCULINO**

La herencia vinculada al sexo es una clara excepción a las Leyes de la Herencia de Mendel. Aurora Ruiz-Herrera, del Genome Integrity and Instability Group, del Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB), en la Universitat Autònoma de Barcelona, y Paul D. Waters, de la School of Biotechnology and Biomolecular Sciences, Faculty of Science, de Sydney, estudiaron la evolución de los cromosomas sexuales heteromórficos (principalmente el Y), moldeada por las complejidades del programa meiótico. Ambos autores proponen que la persistencia de los cromosomas Y en filogrupos de mamíferos distantemente relacionados puede explicarse en el contexto del tamaño de la región pseudoautosomal (PAR), las estrategias de emparejamiento meiótico y la presencia de genes verdugos transmitidos por Y que regulan la inactivación meiótica del cromosoma sexual. Plantean la hipótesis de que la variación en el tamaño de PAR puede ser un impulsor importante para la evolución de las frecuencias de recombinación en todo el genoma, imponiendo restricciones al destino Y. Si el pequeño tamaño de PAR compromete la segregación XY durante la meiosis masculina, el estrés de producir gametos aneuploides podría alejar la función del Y (es decir, un Y frágil). El cromosoma Y puede evitar la fragilidad ya sea adquiriendo una estrategia de emparejamiento XY meiótico aquiasmático para reducir la producción de gametos aneuploides, u obtener protección del verdugo meiótico (un Y persistente). Los Ys persistentes estarán bajo una fuerte presión para mantener altas tasas de recombinación en el PAR (y posteriormente en todo el genoma), ya que la segregación inadecuada tiene consecuencias fatales para las células germinales. En el caso de que se pierda la protección del verdugo, el cromosoma Y se puede mantener en la población ya sea mediante el rejuvenecimiento PAR (extensión por adición de material autosómico) o la obtención de emparejamiento meiótico aquiasmático; la alternativa es la pérdida de Y. Bajo este escenario evolutivo cíclico dinámico, la comprensión del programa meiótico en especies de vertebrados e invertebrados será crucial para comprender mejor la plasticidad del ascenso y la caída de los cromosomas sexuales heteromórficos.

Los cromosomas sexuales y la recombinación son excepciones a la herencia mendeliana. Las observaciones primordiales de Mendel pueden considerarse uno de los grandes descubrimientos en biología y se resumen en tres leyes de la herencia: (i) Ley de surtido independiente; ii) Ley de Posición Dominante; y iii) Ley de Segregación. Bajo la primera ley (surtido independiente), los genes para diferentes rasgos se heredan independientemente unos de otros. Bajo la segunda ley (dominancia), en los cruces entre padres homocigotos para un carácter contrastante, solo aparece un carácter del padre en la primera generación. Finalmente, la tercera ley (segregación) postula que cada óvulo o espermatozoide recibe solo una de las dos copias de cada cromosoma durante la producción de células germinales, con la copia asignada aleatoriamente a los gametos.

El propio George Mendel pronto se dio cuenta de que sus observaciones en guisantes presentaban algunas limitaciones, y durante el siglo y medio que siguió a sus investigaciones han surgido excepciones a la herencia mendeliana. Estos incluyen fenómenos como la co-dominancia, la dominancia incompleta, la epistasis, la pleiotropía y los alelos letales, entre otros. La herencia ligada al sexo representa una de estas excepciones, ya que los genes transportados en cromosomas sexuales heteromórficos diferenciados muestran patrones de herencia diferentes a los de los autosomas (cromosomas no sexuales). Además, el cromosoma de sexo limitado (el Y o el W) no sufre recombinación, con la excepción de la región pseudoautosomal (PAR), por lo que los genes en ellos no se clasifican de forma independiente. Esto contrasta con los autosomas, en los que se produce un evento de recombinación durante la formación de células germinales (en una sola generación) que pueden romper ensamblajes de genes que están físicamente vinculados.

Ruiz-Herrera, A., Waters, P.D. Fragile, unfaithful and persistent Ys-on how meiosis can shape sex chromosome evolution. Heredity 129, 22-30 (2022). https://doi.org/10.1038/s41437-022-00532-2.

# CONSUMO DE ALCOHOL EN LA POBLACIÓN **GENERAL**

Los riesgos para la salud asociados con el consumo moderado de alcohol continúan siendo objeto de debate. Pequeñas cantidades de alcohol pueden reducir el riesgo de algunas enfermedades, pero aumentar el riesgo de otras, lo que sugiere que el riesgo general depende, en parte, de las tasas de enfermedad de fondo, que varían según la región, la edad, el sexo y el año.

Para este análisis, se construyeron curvas de riesgo relativo dosis-respuesta ponderadas por carga a través de 22 resultados de salud para estimar el nivel teórico mínimo de exposición al riesgo (TMREL) y la equivalencia de no bebedor (ECM), el nivel de consumo en el que el riesgo para la salud es equivalente al de un no bebedor, utilizando las tasas de enfermedad del Estudio de Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD) 2020 para 21 regiones, incluyendo 204 países y territorios, por grupo de edad de 5 años, sexo y año para personas de 15 a 95 años o más de 1990 a 2020. Sobre la base de la ECM, se cuantificó la población que consume cantidades nocivas de alcohol.

Las curvas de riesgo relativo ponderadas por carga para el consumo de alcohol variaron según la región y la edad. Entre las personas de 15 a 39 años en 2020, el TMREL varió entre 0 y 0.603 bebidas estándar por día, y la ECM varió entre 0.002 y 1.75 bebidas estándar por día. Entre las personas de 40 años o más, la curva de riesgo relativo ponderada por carga fue en forma de J para todas las regiones, con un TMREL 2020 que varió de 0.114 a 1.87 bebidas estándar por día y una ECM que osciló entre 0.193 y 6.94 bebidas estándar por día. Entre las personas que consumieron cantidades nocivas de alcohol en 2020, el 59.1% tenían entre 15 y 39 años y el 76.9% eran hombres.

Existen evidencias sólidas para apoyar las recomendaciones sobre el consumo de alcohol que varían según la edad y la ubicación. Se necesitan intervenciones más fuertes, en particular las dirigidas a las personas más jóvenes, para reducir la pérdida sustancial de

El consumo de alcohol representó 1.78 millones de muertes en 2020 y fue el principal factor de riesgo de mortalidad entre los hombres de 15 a 49 años. La relación entre el consumo moderado de alcohol y la salud es compleja, como se ha demostrado en múltiples estudios. El consumo de alcohol a cualquier nivel se asocia con la pérdida de salud de varias enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, cáncer de mama y tuberculosis, así como lesiones. Al mismo tiempo, algunos estudios han encontrado que el consumo de pequeñas cantidades de alcohol reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Como corolario, es probable que la cantidad de alcohol que minimiza la pérdida de salud dependa de la distribución de las causas subyacentes de la carga de morbilidad en una población determinada. Dado que esta distribución varía ampliamente según la geografía, la edad, el sexo y el tiempo, el nivel de consumo de alcohol asociado con el menor riesgo para la salud dependería de la estructura de edad y la composición de la enfermedad de esa población.

Dos cantidades son crucialmente relevantes al formular directrices efectivas basadas en la evidencia y políticas de control del alcohol: el nivel teórico

mínimo de exposición al riesgo (TMREL), que representa el nivel de consumo que minimiza la pérdida de salud por alcohol para una población, y el nivel de equivalencia de no bebedores (ECM), que mide el nivel de consumo de alcohol en el que el riesgo de pérdida de salud para un bebedor es equivalente al de un no bebedor. La mayoría de los estudios hasta la fecha consideran uno o un pequeño subconjunto de resultados de salud asociados con el consumo de alcohol a la vez, aunque se han realizado varios metaanálisis sistemáticos más amplios. Los hallazgos de estos estudios varían en sus estimaciones del TMREL. Varios estudios han encontrado evidencias de una relación en forma de J entre el consumo de alcohol y la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, otros han informado que el TMREL ponderado por la carga de causa total o atribuible del alcohol es cero bebidas estándar por día.

Los riesgos del consumo moderado de alcohol en los resultados de salud han sido ampliamente estudiados y debatidos durante muchos años. Los estudios han considerado los impactos en la salud asociados con el consumo de alcohol a través de una variedad de enfoques, que van desde explorar los efectos en una sola enfermedad, hasta considerar múltiples resultados de salud, hasta usar la mortalidad por todas las causas como resultado. También se han publicado varias revisiones sistemáticas sobre este tema, y en los últimos años varias publicaciones han utilizado la aleatorización mendeliana para explorar la asociación entre el consumo de alcohol y los resultados de salud. En general, los hallazgos han variado, lo que en parte contribuye a que este tema sea controvertido y un tema de debate. Varios estudios han encontrado evidencia de una relación en forma de J entre el consumo de alcohol y la mortalidad o carga por todas las causas; en otras palabras, a bajos niveles de consumo, el alcohol reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas, mientras que por encima de algún umbral aumenta el riesgo. Sin embargo, otros estudios, incluida una publicación de GBD 2016 Alcohol Collaborators en The Lancet en 2018, han informado que el nivel de consumo de alcohol que minimiza la pérdida de salud es cero bebidas estándar por día.

GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. Lancet Volume 400, Issue 10347, P185-235, July 16, 2022. DOI:https://doi. org/10.1016/S0140-6736(22)00847-9.

# **DISOCIACIÓN COGNITIVO-MOTORA EN LA** RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON DAÑO **CEREBRAL AGUDO**

Las trayectorias de recuperación de los pacientes clínicamente insensibles con lesión cerebral aguda son en gran medida inciertas. La activación cerebral en ausencia de una respuesta conductual a los comandos motores hablados puede detectarse mediante EEG, también conocido como disociación cognitivomotora. Jennifer Egbebike y colegas del Departamento de Neurología del Columbia University Irving Medical Center, de New York, exploraron el papel de la disociación cognitivo-motora en la predicción del tiempo hasta la recuperación en pacientes con lesión cerebral aguda.

En este estudio de cohorte observacional, se estudiaron prospectivamente dos cohortes independientes de pacientes clínicamente insensibles (de ≥18 años) con lesión cerebral aguda. El aprendizaje automático se aplicó a las grabaciones de EEG para diagnosticar la disociación cognitivo-motora mediante la detección de la activación cerebral en respuesta a comandos verbales. Las estadísticas de supervivencia y los análisis de turnos se aplicaron a los datos para identificar una asociación entre la disociación cognitivo-motora y el tiempo y la magnitud de la recuperación. La precisión de la predicción del modelo que se construyó utilizando la cohorte de derivación se evaluó utilizando la cohorte de validación. Los resultados funcionales de todos los pacientes se evaluaron con la Glasgow Outcome Scale-Extended (GOS-E) al alta hospitalaria y a los 3, 6 y 12 meses después de la lesión.

Entre el 1 de julio de 2014 y el 30 de septiembre de 2021, examinaron a 598 pacientes con lesión cerebral aguda e incluyeron a 193 (32%) pacientes, de los cuales 100 estaban en la cohorte de derivación y 93 estaban en la cohorte de validación. A los 12 meses, 28 (15%) de 193 pacientes que no respondían tenían una puntuación GOS-E de 4 o más. La disociación cognitivo-motora se observó en 27 (14%) pacientes y fue un predictor independiente de un tiempo más corto para una buena recuperación (cociente de riesgos instantáneos 5.6), al igual que la lesión cerebral traumática subyacente o el hematoma subdural (4.4), una puntuación de la GOS-E al ingreso mayor o igual a 8, y edad más joven. Entre los pacientes dados de alta en el hogar o en un entorno de rehabilitación, los diagnosticados con disociación cognitivo-motora tuvieron puntuaciones consistentemente más altas en GOS-E, lo que indica una mejor recuperación funcional en comparación con aquellos sin disociación cognitivo-motora, que se observó tan pronto como 3 meses después de la lesión.

Las trayectorias de recuperación de los pacientes clínicamente insensibles diagnosticados con disociación cognitivo-motora temprana después de una lesión cerebral son claramente diferentes de aquellos sin disociación cognitivomotora. Un diagnóstico de disociación cognitivo-motora podría informar sobre el asesoramiento de las familias de pacientes clínicamente insensibles, y podría ayudar a los médicos a identificar a los pacientes que se beneficiarán de la rehabilitación.

Egbebike J et al. Cognitive-motor dissociation and time to functional recovery in patients with acute brain injury in the USA: a prospective observational cohort study. Lancet Neurology Volume 21, Issue 8, P704-713, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00212-5

### HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

La hipotensión ortostática es una disminución inusualmente grande de la presión arterial al estar de pie que aumenta el riesgo de resultados adversos incluso cuando se está asintomático. Las mejoras en el perfil hemodinámico con mediciones continuas de la presión arterial han descubierto cuatro subtipos principales: hipotensión ortostática inicial, recuperación retardada de la presión arterial, hipotensión ortostática clásica e hipotensión ortostática retardada. Las presentaciones clínicas son variadas y van desde la desaceleración cognitiva con desconocimiento hipotensor o caídas inexplicables hasta el clásico presíncope y síncope. Establecer si los síntomas se deben a la hipotensión ortostática requiere una cuidadosa toma de antecedentes, un examen físico completo y mediciones de la presión arterial en decúbito supino y vertical. El manejo y el pronóstico varían según la causa subyacente, con la principal distinción de si la hipotensión ortostática es neurogénica o no neurogénica. La hipotensión ortostática neurogénica podría ser la manifestación clínica más temprana de la enfermedad de Parkinson o sinucleinopatías relacionadas, y a menudo coincide con la hipertensión supina. La variedad emergente de presentaciones clínicas aboga por un enfoque gradual, individualizado y principalmente no farmacológico para el tratamiento de la hipotensión ortostática. Tal enfoque podría incluir el cese de los medicamentos para reducir la presión arterial, la adopción de medidas de estilo de vida (por ejemplo, maniobras de contrapresión) y el tratamiento con agentes farmacológicos en casos seleccionados.

> Wieling W et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. Lancet Neurology Volume 21, Issue 8, P735-746, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00169-7.

#### **BIOMARCADORES TAU EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

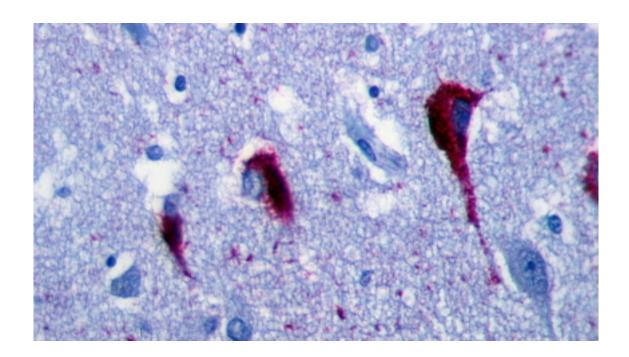
La deposición de agregados tau es un sello patológico de la enfermedad de Alzheimer que está estrechamente relacionado tanto espacial como temporalmente con la aparición de neurodegeneración y la manifestación de síntomas clínicos. Existe una necesidad urgente de biomarcadores precisos de PET, LCR y plasma de la patología tau para mejorar el proceso de diagnóstico en la práctica clínica y la selección de participantes y la monitorización de los efectos del tratamiento en los ensayos.

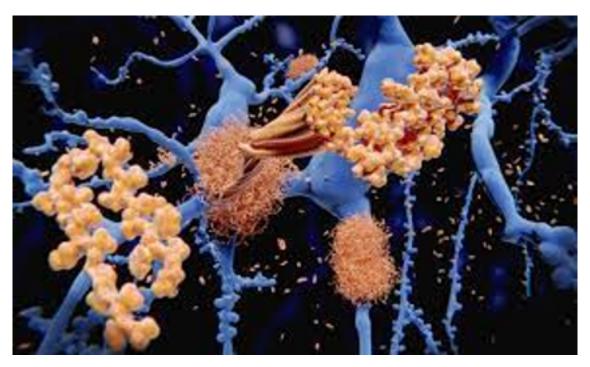
Los innovadores trazadores tau-PET de segunda generación con alta afinidad y selectividad a la patología tau en la enfermedad de Alzheimer han permitido la detección de la patología tau en subregiones del lóbulo temporal medial que se ven afectadas en las primeras etapas de la enfermedad. Además, se han descubierto subtipos de propagación de tau nuevos pero comunes utilizando tau-PET, lo que sugiere diferencias interindividuales mucho mayores en la distribución de la patología tau en todo el cerebro de lo que se suponía anteriormente. En el campo de los biomarcadores del LCR, se han introducido nuevos ensayos fosforilados de tau (p-tau) que reflejan mejor la carga de enredo de tau que los biomarcadores establecidos de la patología tau. El advenimiento de biomarcadores sanguíneos rentables y accesibles para la fisiopatología tau (es decir, p-tau181, p-tau217 y p-tau231) podría transformar el campo de la enfermedad de Alzheimer, ya que estos biomarcadores se correlacionan con la patología de la enfermedad de Alzheimer post mortem, diferencian la enfermedad de Alzheimer de otros tipos de demencia y predicen la progresión futura de la cognición normal y el deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. En entornos de investigación controlados, las mejoras en los marcadores tau-PET y biofluidos p-tau han llevado a una detección más temprana de la enfermedad, métodos de diagnóstico más precisos y refinamiento del pronóstico. El panorama de la terapia anti-tau está evolucionando rápidamente, con múltiples ensayos de fase 1 y 2 en curso de modificación post-traduccional de tau, inmunoterapia tau, inhibidores de la agregación tau y dirigidos a la producción de tau y la reducción de los niveles intracelulares de tau. Los marcadores de neuroimagen y tau biofluido tienen potencial para optimizar dichos ensayos clínicos al aumentar la selección de participantes, proporcionar evidencia de compromiso objetivo y monitorear la eficacia del tratamiento.

Los principales desafíos a superar son el alto costo de tau-PET, la sensibilidad parcial para detectar la patología de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana y la unión de trazadores fuera del objetivo. Se necesitan estudios de validación prospectiva de los marcadores de p-tau de biofluidos, y los factores preanalíticos y analíticos relacionados con el ensayo necesitan un mayor refinamiento. Los estudios futuros deben centrarse en demostrar la precisión diagnóstica y pronóstica de los biomarcadores tau, en particular los marcadores basados en la sangre, en entornos no terciarios, como la atención primaria, que se caracteriza por una población diversa con comorbilidades médicas. Se necesitan estudios directos a gran escala en diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer para determinar qué biomarcador tau es óptimo en diversos escenarios clínicos, como el diagnóstico temprano, el diagnóstico diferencial y el pronóstico, y para aspectos del diseño de ensayos clínicos, como probar el compromiso del objetivo, optimizar la selección de participantes y refinar el monitoreo de los efectos del tratamiento.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo gradualmente progresivo caracterizado por la deposición generalizada de placas de β amiloide en etapas tempranas, seguido de la agregación de tau en la neocorteza, la neurodegeneración, el deterioro cognitivo y, en última instancia, la demencia. Dentro de esta compleja interacción patológica de β, tau, neuroinflamación y otros factores, la agregación de tau es clave en el desarrollo de la enfermedad clínica de Alzheimer en vista de los efectos neurotóxicos sustanciales de la proteína. Una gran carga post mortem de ovillos de tau está fuertemente asociada con una disminución de la función cognitiva. Los estudios in vitro han demostrado que la patología tau puede inducir pérdida sináptica y disminuir la función de las redes neuronales, y los estudios de neuroimagen humana han demostrado que cuándo y dónde se produce la patología tau corresponde tanto al inicio como al tipo de los déficits cognitivos. La patología Tau está, por lo tanto, estrechamente vinculada tanto espacial como temporalmente a la aparición de neurodegeneración y la manifestación de síntomas clínicos. Por lo tanto, los biomarcadores precisos de la patología tau ofrecen grandes oportunidades para mejorar el diagnóstico y el pronóstico en la práctica clínica y los diseños de ensayos.

La proteína tau está codificada por el gen MAPT, que se localiza en el cromosoma 17q21. Tau se expresa predominantemente en las neuronas y tiene un papel importante en la polimerización de la tubulina y la estabilización de los microtúbulos, que, a su vez, son partes integradas del citoesqueleto que apoyan el transporte intracelular. Sin embargo, la hiperfosforilación de tau en la enfermedad de Alzheimer inicia el cambio conformacional de tau desplegada de forma nativa en inclusiones de tau de filamento helicoidal pareado y ovillos neurofibrilares. Actualmente, se dispone de varios biomarcadores in vivo que reflejan diferentes aspectos del desarrollo de enredos neurofibrilares, incluyendo niveles solubles de tau fosforilada (p-tau) medidos en múltiples sitios de fosforilación en LCR humano y en plasma, y trazadores tau-PET que permiten la visualización y cuantificación de agregados cerebrales insolubles de tau.





Ossenkoppele R et al. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. Lancet Neurology. Volume 21, Issue 8, P726-734, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00168-5.

# PLAN DE ACCIÓN GLOBAL POR LA SALUD **CEREBRAL**

El 27 de mayo, la 75ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó el Plan de Acción Mundial Intersectorial sobre Epilepsia y Otros Trastornos Neurológicos 2022-2031 (IGAP). Al lanzar el IGAP, la OMS se ha comprometido a dar prioridad a la salud del cerebro durante la próxima década. Esta acción está atrasada y es crucial, porque los trastornos neurológicos son la principal causa de discapacidad y la segunda causa de muerte en todo el mundo. Más de una de cada tres personas tendrá un trastorno cerebral en su vida, muchos de los cuales son prevenibles y tratables. El IGAP debe finalmente colocar los trastornos cerebrales como una prioridad en la agenda de los responsables políticos.

El IGAP esboza cinco objetivos estratégicos, cada uno de los cuales comprende dos metas, que los países deberían alcanzar para 2031. El primer objetivo tiene como objetivo hacer de los trastornos neurológicos una prioridad y fortalecer la gobernanza. La aspiración es que el 75% de los países tengan una estrategia nacional para reducir la carga de los trastornos neurológicos para 2031, y que todos los países implementen una campaña de concienciación para aumentar la comprensión de los trastornos cerebrales, resaltar temas como la prevención y reducir el estigma y la discriminación. El segundo objetivo es proporcionar un diagnóstico, tratamiento y atención efectivos, oportunos y receptivos. Para lograr este objetivo, el 75% de los países deberían incluir los trastornos cerebrales en un paquete de prestaciones de atención médica universal, y el 80% de los países deberían proporcionar medicamentos esenciales y tecnologías básicas para el manejo de los trastornos cerebrales en la atención primaria. El tercer objetivo es que el 80% de los países cuenten con un programa intersectorial para la promoción de la salud cerebral y la prevención de los trastornos cerebrales para 2031. El cuarto objetivo se refiere a la investigación y la información: los objetivos son que el 80% de los países recopilen datos sobre un conjunto básico de indicadores para los trastornos cerebrales, y que la producción mundial de investigación se duplique para 2031 con respecto a los niveles de 2022. El objetivo estratégico final se centra en un enfoque de salud pública de la epilepsia, como un trastorno cerebral modelo. Los países deben apuntar a aumentar la cobertura de servicios (por ejemplo, el acceso a instalaciones para pacientes hospitalizados o ambulatorios) para la epilepsia en un 50% desde los niveles en 2021, y el 80% de los países deben promulgar legislación para proteger a las personas que viven con epilepsia contra la discriminación (por ejemplo, en el lugar de trabajo) para 2031.

La Oficina Internacional para la Epilepsia (EIO) y la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) contribuyen notablemente al éxito del IGAP. Desde 1997, la EIO y la ILAE han estado trabajando con la OMS en una campaña mundial contra la epilepsia, con el objetivo de reconocer la epilepsia como un imperativo de salud pública. Centrándose inicialmente en la concienciación, la aceptación y la educación sobre la epilepsia, la campaña analizó posteriormente la carga de la epilepsia y las formas de disminuir la brecha de tratamiento. La epilepsia es uno de los trastornos cerebrales más comunes en todo el mundo, y es altamente tratable; sin embargo, sigue existiendo una brecha de tratamiento, no sólo en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM), sino también en los países de ingresos altos. El lanzamiento del IGAP es un logro que ahora brinda oportunidades para garantizar que la epilepsia y otros trastornos cerebrales ocupen un lugar destacado en las agendas gubernamentales.

La Academia Europea de Neurología (EAN), que representa a 47 países de Europa y de otros lugares, debe convertirse en un socio clave para la OMS en la aplicación de los objetivos del IGAP en Europa. El 10 de mayo, EAN lanzó su Estrategia de Salud Cerebral, que describe un programa para reducir la carga de los trastornos neurológicos y promover la salud cerebral en Europa en los próximos años, complementando el marco de tiempo del IGAP. La Estrategia de Salud Cerebral de EAN también podría verse como un modelo para otras regiones. En Europa, los trastornos cerebrales son la segunda causa de muerte (después de las enfermedades cardiovasculares) y la tercera causa más común de discapacidad y muerte (después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer). EAN anticipa que, con el envejecimiento de la población, esta carga de enfermedad cerebral aumentará inevitablemente, y que la pandemia de COVID-19 podría haber aumentado la carga, con respecto a los efectos neurológicos a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2.

WHO launches its Global Action Plan for brain health. Lancet Neurology Volume 21, Issue 8, P671, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00266-6.



#### **AVANCES EN EL ENTENDIMIENTO DE LOS** TRASTORNOS DEL SUEÑO Y PATOLOGÍAS **RELACIONADAS**

En los últimos 20 años, los investigadores y los médicos han logrado avances notables en la comprensión y el tratamiento de una variedad de trastornos del sueño y circadianos. Un mejor conocimiento de la neurobiología del sueño, junto con las terapias que se dirigen a estos circuitos neuronales, ahora está proporcionando medicamentos mucho más efectivos y mejorando la calidad de vida de las personas con trastornos del movimiento relacionados con el sueño, hipersomnia, apnea del sueño y otros problemas.

Uno de los avances más dramáticos ha sido la relación entre el trastorno del comportamiento del sueño (RBD) de movimiento ocular rápido (REM) y los trastornos neurodegenerativos. Reportado por primera vez por Mark Mahowald y Carlos Schenk en 1986, el RBD en ese momento parecía ser un trastorno idiopático en el que los pacientes no desarrollaban la atonía muscular típica durante el sueño REM y representaban sus sueños. Sin embargo, a principios de la década de 2000, 11 de los 29 pacientes de la cohorte original habían desarrollado parkinsonismo. A principios de la década de 2000, los informes de cohortes adicionales confirmaron este hallazgo, y para ese momento, aproximadamente el 80% de los pacientes de la cohorte original habían desarrollado una sinucleinopatía: enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy o atrofia multisistémica. El análisis de Kaplan-Meier mostró que aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan una sinucleinopatía dentro de los 12-15 años posteriores al inicio de los síntomas idiopáticos de RBD, y más del 90% de los pacientes desarrollan una sinucleinopatía a los 25 años. Ahora se cree que la causa de la RBD se debe a la degeneración de las neuronas en la protuberancia que causan atonía durante el sueño REM temprano en el curso de una sinucleinopatía. Si es correcto, este mecanismo significaría que la sinucleinopatía estaba presente muchos años antes de que afectara a los circuitos motores o cognitivos, lo cual es una profunda diferencia con respecto a la comprensión de estos trastornos hace 20 años. La RBD a menudo se trata con clonazepam, pero en pacientes con RBD que tienen un trastorno del movimiento subyacente, este tratamiento aumenta el riesgo de caídas. Por lo tanto, muchos especialistas en trastornos del movimiento ahora tratan a estos pacientes con dosis altas de melatonina, a pesar de la ausencia de ensayos controlados aleatorios para apoyar esta práctica.

Otra área de rápido avance en los trastornos del movimiento asociados con el sueño ha sido en la comprensión del síndrome de piernas inquietas y los movimientos periódicos de las extremidades del sueño (PLMS). El síndrome de piernas inquietas es un impulso incómodo de mover las piernas (y a veces los brazos), generalmente por la noche cuando es sedentario, y PLMS implica movimientos frecuentes de patadas similares a un reflejo de triple flexión que puede interrumpir el sueño. Aunque durante mucho tiempo se consideró como entidades distintas, alrededor del 80-90% de los pacientes con síndrome de piernas inquietas tienen PLMS, y alrededor del 45% de los pacientes con PLMS tienen síndrome de piernas inquietas. Los estudios de asociación de todo el genoma confirmaron que algunos genes, como BTBD9, aumentan el riesgo de ambos trastornos. La causa de estos dos trastornos del movimiento de la tarde y la noche no están claras. Sin embargo, la presencia de ferritina baja en el LCR y la reducción de las reservas de hierro en los cerebros de los pacientes con síndrome de piernas inquietas sugiere que el transporte de hierro a las neuronas se ve afectado. Como resultado, los pacientes con síndrome de piernas inquietas o PLMS que tienen reservas bajas de hierro (concentraciones de ferritina en sangre <75 µg/L) ahora a menudo se tratan con repleción de hierro. El tratamiento del síndrome de piernas inquietas en el pasado generalmente se basaba en agonistas del receptor de levodopa o dopamina D2, hasta que se descubrió que estos medicamentos a menudo causan un aumento de los síntomas con el tiempo. Ahora se cree que la pregabalina y la gabapentina causan menos aumento que los agonistas del receptor D2 de dopamina.

Otro desarrollo importante ha sido la comprensión de la narcolepsia como uno de los trastornos raros causados por la pérdida de un solo neurotransmisor. Aunque fue descrita por primera vez por los médicos en la década de 1870, la causa de la narcolepsia siguió siendo un misterio hasta hace unos 20 años, cuando se descubrió que la narcolepsia con cataplejía (episodios breves de parálisis muscular desencadenada emocionalmente, similar a la atonía del sueño REM) es causada por una pérdida selectiva y severa de las neuronas hipotalámicas que producen los neuropéptidos de orexina (hipocretina), que resulta en bajas concentraciones de orexina en el LCR. Este descubrimiento también estimuló el reconocimiento de dos formas de narcolepsia: tipo 1, en la que los pacientes tienen cataplejía y bajas concentraciones de orexina en el LCR; y tipo 2, en el que los pacientes no tienen cataplejía y tienen concentraciones normales de orexina. Las orexinas generalmente ayudan a impulsar la vigilia a lo largo del día y regulan el sueño REM para que ocurra solo en la noche. Sin embargo, con la pérdida de las neuronas de orexina, las personas con narcolepsia tipo 1 luchan por mantenerse despiertas durante el día y tienen la vigilia interrumpida por fenómenos relacionados con el sueño REM, como alucinaciones hipnagógicas (similares a los sueños de sueño REM) y cataplejía. Los ratones que no tienen los péptidos de orexina o las neuronas de orexina también tienen somnolencia severa y cataplejía, lo que ha permitido a los investigadores mapear los circuitos neuronales específicos a través de los cuales las orexinas generalmente funcionan. Por ejemplo, las orexinas ayudan a promover la vigilia al activar las neuronas que producen histamina, norepinefrina y dopamina, y esta nueva información ha ayudado a estimular el desarrollo de medicamentos que aumentan el tono de histamina (por ejemplo, pitolisant) o el tono de norepinefrina y dopamina (por ejemplo, solriamfetol) para combatir la somnolencia diurna. Además, se están desarrollando varios agonistas del receptor de orexina de moléculas pequeñas y se encuentran en ensayos clínicos para tratar la narcolepsia tipo 1. Estos medicamentos también podrían ayudar a los pacientes que tienen otras causas de somnolencia diurna, como hipersomnia idiopática y trabajo por turnos. Por el contrario, los antagonistas que bloquean los dos receptores de orexina ahora están clínicamente disponibles como tratamientos para el insomnio.

El mecanismo para la pérdida selectiva de las neuronas de orexina en pacientes con narcolepsia tipo 1 fue desconocido hasta los últimos 10 años. Algunas líneas de evidencia, como la fuerte vinculación de la narcolepsia tipo 1 a un gen inmunomodulador (HLA-DQB1\*06:02), y el aumento de la incidencia del trastorno en adolescentes después de la infección con el virus de la influenza o Streptococcus, sugirieron que las neuronas de orexina podrían ser objeto de un ataque autoinmune. Este concepto recibió un fuerte apoyo cuando la incidencia de narcolepsia tipo 1 aumentó en personas inmunizadas con una vacuna específica contra el H1N1 en Escandinavia y, a veces, después de la infección con el propio H1N1. Ahora se han identificado células T en pacientes con narcolepsia tipo 1 que reaccionan de forma cruzada con las proteínas H1N1 y las orexinas, lo que sugiere que este tipo de narcolepsia es causada por un ataque autoinmune a las neuronas orexinas a través de un proceso de mimetismo molecular.

Los investigadores también están desarrollando mejores tratamientos para la apnea obstructiva del sueño. En este trastorno, la relajación de los músculos dilatadores de las vías respiratorias durante el sueño resulta en el cierre de las vías respiratorias, y el paciente puede volverse apneico o tener un flujo de aire reducido (hipopnea), a pesar de los esfuerzos para respirar. Después de un período típicamente de 10 a 20 s, el paciente se despierta con un comienzo, reanuda la respiración y, por lo general, se vuelve a dormir rápidamente. Este ciclo puede repetirse cientos de veces por noche. Aunque la presión positiva continua en las vías respiratorias ha sido el pilar del tratamiento para la apnea del sueño, esencialmente colocando stents en las vías respiratorias abiertas durante el sueño, esto no es tolerado por muchos pacientes. Un avance ha sido la adaptación de la tecnología de estimulación nerviosa para su uso en el nervio hipogloso, que puede avanzar la lengua, reduciendo el cierre de las vías respiratorias en muchos pacientes. Estudios recientes de los circuitos cerebrales responsables de la excitación de la apnea del sueño han sugerido un enfoque farmacológico para suprimir la respuesta de despertar (que fragmenta el sueño) y aumenta el restablecimiento del tono de las vías respiratorias. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado que combinó atomoxetina (para activar las vías dilatadoras de las vías respiratorias) y oxibutinina (para bloquear la excitación del cerebro anterior y potenciar el tono del dilatador de las vías respiratorias del tronco encefálico) mostró una reducción del 75% en el número de obstrucciones de las vías respiratorias.

Un área adicional de gran avance ha sido en la comprensión de los trastornos del ritmo circadiano. Un mecanismo de bucle transcripcional-traslacional molecular da como resultado un ciclo de 24 horas de expresión génica del reloj que impulsa los ritmos circadianos diarios, un descubrimiento profundo por el

cual se otorgó el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a Michael Rosbash, Jeffrey Hall y Michael Young en 2017. Ahora se han identificado familias raras con trastorno avanzado de la fase del sueño, en el que los individuos afectados tienen un ciclo de reloj circadiano más corto que el estándar de 24 h, por lo que tienden a quedarse dormidos temprano (por ejemplo, alrededor de 2000 h a 2100 h) y despertarse muy temprano (a menudo a las 0300 h o 0400 h). Los investigadores han descubierto que este patrón de vigilia-sueño se debe a mutaciones en los propios genes del reloj o en las proteínas asociadas que modulan la actividad de estos genes.



Scammell TE, Saper CB. Major advances in sleep neurology: 2002-22. Lancet Neurology. Volume 21, Issue 8, P678-680, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/ S1474-4422(22)00263-0.

#### **EPIGENÓMICA Y TRANSCRIPTÓMICA DE ENFERMEDAD RENAL**

Más de 800 millones de personas sufren de enfermedad renal; sin embargo, el mecanismo de la disfunción renal es poco conocido.

Hongbo Liu y colegas de la Renal Electrolyte and Hypertension Division en el Departamento de Medicina del Institute of Diabetes Obesity and Metabolism, y del Departamento de Genética en la Universidad de Pennsylvania, en Filadelfia, definieron la asociación genética con la función renal en 1.5 millones de individuos e identificaron 878 (126 nuevos) loci. Mapearon el efecto del genotipo sobre el metiloma en 443 riñones, el transcriptoma en 686 muestras y la cromatina abierta unicelular en 57 229 células renales. El análisis de heredabilidad revela que la variación de metilación explica una fracción mayor de heredabilidad que la expresión génica. Los autores mostraron una estrategia de priorización de múltiples etapas y priorizaron los genes objetivo para el 87% de los loci de la función renal. Destacaron los roles clave de los túbulos proximales y el metabolismo en la regulación de la función renal. Además, el papel causal de SLC47A1 en la enfermedad renal se define en ratones con pérdida genética de Slc47a1 y en individuos humanos portadores de variantes de pérdida de función. Estos hallazgos enfatizan el papel clave de la información epigenómica a granel y unicelular en la traducción de los estudios de asociación de todo el genoma en la identificación de genes causales, orígenes celulares y mecanismos de rasgos complejos.



Liu, H., Doke, T., Guo, D. et al. Epigenomic and transcriptomic analyses define core cell types, genes and targetable mechanisms for kidney disease. Nat Genet 54, 950-962 (2022). https://doi.org/10.1038/ s41588-022-01097-w.

# RIESGO DE DIABETES EN CONSUMIDORES DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (FAMILIA DEL OMEPRAZOL)

¿Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con el desarrollo de diabetes? Esta asociación se encontró en un estudio observacional; y se ha propuesto un posible mecanismo.

En un estudio observacional reciente, el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asoció con el desarrollo de diabetes (NEJM JW Gastroenterol Nov 2020 y Gut 2021; 70: 1070). Ahora, un estudio de casos y controles extraído de una base de datos del Servicio Nacional de Salud en Italia aborda el mismo problema.

Cincuenta mil adultos (edad ≥40) que desarrollaron diabetes durante un intervalo de 5 años se compararon con 50 000 personas sin diabetes, coincidieron en edad, sexo y una elaborada puntuación de estado clínico. En análisis ajustados por numerosas variables potencialmente confusas, los investigadores detectaron una relación significativa entre la exposición a un IBP y un nuevo diagnóstico de diabetes. Con exposiciones a IBP de 2 a 6 meses, 6 a 24 meses y >24 meses, los odds ratios para desarrollar diabetes fueron de aproximadamente 1.2, 1.4 y 1.6, respectivamente.

La diabetes se ha convertido en otra condición asociada con el uso de IBP. pero la causa y el efecto siguen sin probarse, como es el caso de muchas de estas posibles asociaciones entre los IBP y los efectos adversos. Un ejemplo de un factor de confusión que no se aborda directamente en este estudio es la obesidad; el sobrepeso se asocia tanto con el desarrollo de diabetes como con el reflujo gastroesofágico (que a su vez se trata con IBP).

Sin embargo, una razón para no ignorar estos hallazgos es que se ha propuesto una posible explicación causal: la supresión crónica de ácido cambia el microbioma intestinal, y los cambios en el microbioma intestinal se han asociado con un metabolismo anormal de la glucosa. Por ahora, podría ser razonable usar estos hallazgos como ímpetu para desaprobar los IBP en pacientes con prediabetes que usan estos medicamentos pero no tienen una indicación convincente para ellos.

Ciardullo S et al. Prolonged use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: Results from a large population-based nested case-control study. J Clin Endocrinol Metab 2022 Jun 16; 107:e2671. (https://doi.org/10.1210/clinem/dgac231).

Brett AS. Are Proton-Pump Inhibitors Associated with Development of Diabetes? New Engl J Med/JW, July 14, 2022.

# LA METFORMINA PODRÍA PROTEGER FRENTE AL **CÁNCER DE HÍGADO**

En pacientes con diabetes y enfermedad del hígado graso no alcohólico, la monoterapia con metformina y el control glucémico estricto se asociaron con un menor riesgo. Los vínculos epidemiológicos entre la diabetes y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) están bien establecidos; a su vez, la EHGNA es un factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular (CHC), generalmente mediado por esteatohepatitis y cirrosis. Estas observaciones plantean la cuestión de si el control de la diabetes, o los medicamentos específicos para la diabetes, podrían reducir el riesgo de CHC.

En un estudio del sistema de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos, los investigadores identificaron a 86 000 pacientes diagnosticados con NAFLD y diabetes tipo 2 entre 2004 y 2008. Durante el seguimiento promedio de 10 años, alrededor de 500 pacientes desarrollaron CHC. En los análisis ajustados por numerosas variables de confusión, la monoterapia con metformina, en comparación con ningún tratamiento para la diabetes, se asoció con un riesgo significativamente menor de CHC. Ninguna otra monoterapia para la diabetes o terapia combinada redujo el riesgo de CHC. El control glucémico excepcional (es decir, tener hemoglobina glicosilada [HbA1c] <7% en el 80% de las determinaciones) también se asoció con un menor riesgo de CHC, controlando los factores de confusión, incluidos los medicamentos para la diabetes.

Que la metformina podría estar asociada con la protección contra el CHC en pacientes con diabetes es plausible: el medicamento tiene propiedades antineoplásicas in vitro, y otros estudios han demostrado asociaciones entre el uso de metformina y un menor riesgo de cáncer en general (NEJM JW Gen Med Mar 15 2012 y Diabetes Care 2012; 35: 119).

Aunque los hallazgos observacionales actuales no prueban causa y efecto, defienden la monoterapia con metformina en pacientes con EHGNA y diabetes, suponiendo que se pueda mantener un buen control glucémico con este medicamento y la modificación del estilo de vida. Los medicamentos más nuevos para la diabetes, los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas de GLP-1, no se evaluaron en este estudio.

> Kramer JR et al. Effect of diabetes medications and glycemic control on risk of hepatocellular cancer in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2022 Jun; 75:1420. (https://doi. org/10.1002/hep.32244).

Brett AS. Might Metformin Protect Against Hepatocellular Carcinoma? New Engl J Med/JW, July 7, 2022.

# LA INFERTILIDAD, EL ABORTO ESPONTÁNEO Y LA MUERTE FETAL SE ASOCIAN CON UN EXCESO DE RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Los factores de riesgo modificables para el accidente cerebrovascular podrían merecer una mayor atención en las mujeres con antecedentes de infertilidad, aborto espontáneo y muerte fetal. El mayor riesgo de accidente cerebrovascular de las mujeres en comparación con los hombres no se explica completamente por los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión y la diabetes. Algunas pruebas relacionan las complicaciones del embarazo como la diabetes gestacional y la preeclampsia con el accidente cerebrovascular posterior, pero aún no está claro cómo la infertilidad, el aborto espontáneo y la muerte fetal podrían afectar el riesgo de accidente cerebrovascular.

Los investigadores agruparon datos de ocho grandes estudios de cohortes que incluyeron a 600 000 mujeres (rango de edad, 32-73) de siete países que informaron infertilidad, aborto espontáneo o muerte fetal. Se recopilaron datos sobre el accidente cerebrovascular no mortal y mortal durante la media de seguimiento de 13 y 9 años, respectivamente, y los resultados fueron los siguientes: La infertilidad se asoció con un riesgo 14% mayor de accidente cerebrovascular no mortal, impulsado principalmente por un accidente cerebrovascular isquémico. El aborto espontáneo recurrente (≥3) se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular no mortal y mortal (en un 35% y 82%, respectivamente). Cualquier muerte fetal se asoció con un riesgo 31% mayor de accidente cerebrovascular no mortal, y la muerte fetal recurrente (≥2) se asoció con un riesgo 26% mayor de accidente cerebrovascular fatal.

Los mecanismos propuestos para explicar estas asociaciones incluyen el síndrome de ovario poliquístico, que contribuye tanto a la infertilidad como a la resistencia a la insulina, y la disfunción endotelial, que contribuye a abortos espontáneos y mortinatos y también a la enfermedad cerebrovascular. Los autores sugieren una atención particular a la identificación y el control de los factores de riesgo de accidente cerebrovascular modificables en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo recurrente o muerte fetal.

Liang C et al. Infertility, recurrent pregnancy loss, and risk of stroke: Pooled analysis of individual patient data of 618 851 women. BMJ 2022 Jun 22; 377:e070603. (https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070603).

Soloway B. Infertility, Miscarriage, and Stillbirth Are Associated with Excess Stroke Risk. New Engl J Med/ JW July 14, 2022.



# LOS CIRCUITOS DEL LENGUAJE SON COMUNES EN TODAS LAS CULTURAS INDEPENDIENTEMENTE DEL IDIOMA

Para comprender la arquitectura del lenguaje humano, es fundamental examinar diversos lenguajes; sin embargo, la mayoría de las investigaciones en neurociencia cognitiva se han centrado en solo un puñado de lenguas principalmente indoeuropeas. **Saima Malik-Moraleda** y colegas del Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, del McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology en Cambridge, y del Program in Speech and Hearing Bioscience and Technology de la Universidad de Harvard en Boston, Massachusetts, hicieron una investigación de la red de lenguaje frontotémporo-parietal en 45 idiomas y establecieron la robustez a la variación interlingüística de su topografía y propiedades funcionales clave, incluida la lateralización izquierda, la fuerte integración funcional entre sus regiones cerebrales y la selectividad funcional para el procesamiento del lenguaje.

Malik-Moraleda, S., Ayyash, D., Gallée, J., Affourtit, J., Hoffmann, M., Mineroff, Z., Jouravlev, O., & Fedorenko, E. (2022). An investigation across 45 languages and 12 language families reveals a universal language network. Nature neuroscience, 25(8), 1014–1019. DOI:10.1038/s41593-022-01114-5

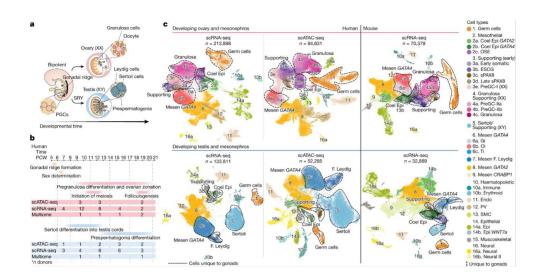
# GENÓMICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA **RESISTENTE A TRATAMIENTOS** CONVENCIONALES

El ADN tumoral circulante (ctDNA) en el plasma sanguíneo es una herramienta emergente para el genotipado clínico del cáncer y la monitorización longitudinal de la enfermedad. Sin embargo, debido al énfasis pasado en los enfoques de elaboración de perfiles específicos y de baja resolución, nuestra comprensión de las distintas poblaciones que comprenden el ctDNA a granel es incompleta. Cameron Herberts y colegas del Vancouver Prostate Centre, Department of Urologic Sciences, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá, realizaron la secuenciación profunda del genoma completo del plasma en serie y las metástasis sincrónicas en pacientes con cáncer de próstata agresivo. Evaluaron exhaustivamente todas las clases de alteraciones genómicas y mostraron que el ctDNA contiene múltiples poblaciones dominantes, cuyas historias evolutivas indican con frecuencia la duplicación del genoma completo y los cambios en los procesos mutacionales. Aunque el tejido y el ctDNA mostraron alteraciones concordantes del conductor del cáncer expandido clonalmente, la mayoría de las metástasis individuales contribuyeron solo con una parte menor del ctDNA total. Al comparar el ctDNA en serie antes y después de la progresión clínica en inhibidores potentes de la vía del receptor de andrógenos (AR), los autores canadienses revelaron la reestructuración de la población que converge únicamente en el aumento de AR como el impulsor genómico dominante de la resistencia al tratamiento. También aprovecharon las huellas de nucleosomas en ctDNA para inferir la expresión de mRNA en metástasis biopsiadas sincrónicamente, incluidos los cambios inducidos por el tratamiento en la actividad de señalización del factor de transcripción AR. Estos resultados proporcionan información sobre la biología del cáncer y muestran que la biopsia líquida se puede utilizar como una herramienta para el descubrimiento multiómico integral.

Herberts, C., Annala, M., Sipola, J. et al. Deep whole-genome ctDNA chronology of treatmentresistant prostate cancer. Nature (2022). https://doi. org/10.1038/s41586-022-04975-9

# **GONADOGÉNESIS: DESARROLLO GONADAL**

El desarrollo gonadal es un proceso complejo que implica la determinación del sexo seguida de una maduración divergente en testículos u ovarios. Históricamente, la accesibilidad limitada a los tejidos, la falta de modelos in vitro confiables y las diferencias críticas entre humanos y ratones han obstaculizado nuestro conocimiento de la gonadogénesis humana, a pesar de su importancia en las condiciones gonadales y la infertilidad. Luz Garcia-Alonso y colegas, del Wellcome Sanger Institute de Cambridge, en Reino Unido, generaron un mapa completo de gónadas humanas del primer y segundo trimestre utilizando una combinación de transcriptómica unicelular y espacial, ensayos de accesibilidad a la cromatina y microscopía fluorescente. Se extrajeron programas reguladores específicos para humanos que controlan el desarrollo de linajes de células somáticas y de la línea germinal mediante el perfil de etapas de desarrollo equivalentes en ratones. En ambas especies, definieron los estados celulares somáticos presentes en el momento de la especificación del sexo, incluida la población de soporte temprano bipotente que, en los machos, regula al alza el factor determinante de los testículos SRY y sPAX8s, un linaje gonadal ubicado en la interfaz gonadal-mesonéfrica. En las hembras, resolvieron los eventos celulares y moleculares que dan lugar a la primera y segunda ola de células de la granulosa que compartimentan el ovario en desarrollo para modular la diferenciación de las células germinales. En los hombres, identificaron macrófagos testiculares fetales C15+ y TREM2+ humanos, que señalan a las células somáticas fuera y dentro de los cordones testiculares en desarrollo, respectivamente. Este estudio proporciona un mapa espaciotemporal completo de la diferenciación gonadal humana y de ratón, que puede guiar la gonadogénesis in vitro.



Atlas unicelulares humano-ratón armonizados de tejido gonadal y extragonadal.

Garcia-Alonso, L., Lorenzi, V., Mazzeo, C.I. et al. Single-cell roadmap of human gonadal development. Nature 607, 540-547 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04918-4.

# **EXPANSIÓN PROTEICA DEL GENOMA HUMANO**

El universo relativamente pequeño de genes humanos podría crecer hasta en un tercio, si un esfuerzo concertado para buscar nuevos genes que codifiquen proteínas cortas tiene éxito. Ya se ha demostrado que muchas miniproteínas conocidas desempeñan un papel clave en el metabolismo celular y las enfermedades, por lo que el esfuerzo internacional para catalogar las nuevas y determinar sus funciones, anunciado la semana pasada en Nature Biotechnology, podría arrojar luz sobre una amplia gama de procesos bioquímicos y proporcionar objetivos para nuevos medicamentos.

"El microproteoma es una mina de oro potencial de biología inexplorada", dice Eric Olson, biólogo molecular del Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas que no está involucrado con el nuevo consorcio. Anne O'Donnell-Luria, experta en genética de enfermedades raras en el Boston Children's Hospital, agrega que el catálogo ampliado podría ser una rica fuente de pistas sobre los vínculos genéticos con las enfermedades. "Todos podrán usar este conjunto de datos para progresar en su área".

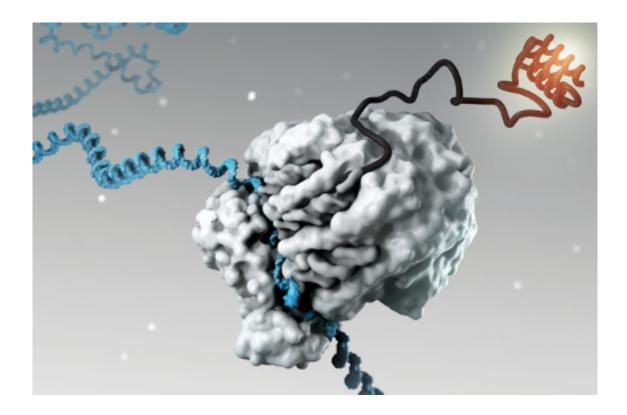
Sólo se sabe que 19 370 genes humanos codifican proteínas. Pero los catálogos actuales solo incluyen genes para proteínas que contienen al menos 100 aminoácidos cada uno, un punto de corte elegido en parte porque las secuencias de ADN más largas facilitan a los genetistas buscar puntos en común entre las especies. Se sabe que existen muchas proteínas más pequeñas, pero en gran medida han volado bajo el radar a pesar de que se ha demostrado que algunas desempeñan un papel crucial en la regulación del sistema inmunológico, el bloqueo de otras proteínas y la destrucción de ARNs defectuosos. El hecho de que estos hayan sido excluidos representa un gran agujero en la genética y la biología del desarrollo.

Cuando los genes se traducen en proteínas, primero se transcriben en fragmentos de ARN mensajero (ARNm). Los orgánulos celulares llamados ribosomas luego leen esas secuencias de ARNm y siguen sus instrucciones para unir aminoácidos en proteínas. Cuando los científicos buscan genes, generalmente buscan secuencias de ADN distintivas flanqueadas por señales de inicio y parada para el proceso de ensamblaje de proteínas, los llamados marcos de lectura abiertos (ORF).

En los últimos años, los investigadores han ideado otras formas de identificar secuencias codificantes de proteínas. Uno llamado Ribo-seg utiliza tecnología de secuenciación de alto rendimiento para catalogar todos los ARN en una muestra que están unidos a un ribosoma en un momento dado. Esas secuencias de ARN apuntan a genes probables, aunque la técnica no puede probar que ninguna

secuencia produzca una proteína estable y funcional. Las bases de datos Riboseq ahora contienen miles de ORF, muchos de los cuales no codifican proteínas conocidas y, por lo tanto, pueden representar otras nuevas.

En la primera fase del consorcio, los miembros escanearon siete bases de datos Ribo-seq en busca de ORF candidatos que pudieran corresponder con proteínas pequeñas. Después de eliminar las entradas redundantes, se les ocurrieron 7264 candidatos. A continuación, el grupo tratará de identificar cuál de esas proteínas produce funciones celulares reales. Técnicas como la espectrometría de masas pueden ayudar a determinar si determinados ARNs se traducen en proteínas estables. Otros, como el etiquetado de epítopos, usan anticuerpos para rastrear proteínas marcadas, revelando su ubicación y abundancia en las células y proporcionando pistas sobre su función.



doi: 10.1126/science.ade0430.

# VOCES



### **ESTUPIDECES DE GÉNERO**

### **LOURDES MANSOUL**

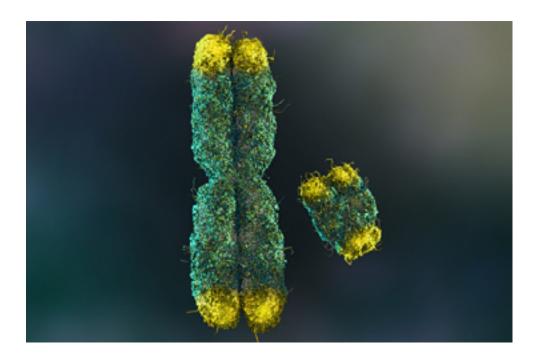
El peor favor que el feminismo decimonónico puede hacer a la mujer es victimizarla. El victimismo conduce a la marginalidad, a la insignificancia, al desvalor. La búsqueda de la igualdad entre sexos es una forma sutil de analfabetismo femenino, cultivado y defendido desde la política de salón, con el apoyo del macho-mandilón.

En biología, la dualidad sexual es una constante existencial para la mayoría de las especies. Cuanto más evolucionada es la especie más grande es la diferenciación sexual. No tiene sentido que desde la mentalidad borderline de algunos sectores de la sociedad, basándose en abusos históricos, propios de la debilidad mental del hombre, ahora se pretenda aplicar la ley del péndulo para desequilibrar más la necesaria armonía entre sexos. Las leyes fabricadas para proteger a las mujeres contra la violencia de género son asimétricas y, consecuentemente, injustas. Tan o más violenta puede ser una humillación repetida de una mujer hacia un hombre como un tortazo masculino -nunca justificado; pero la ley se fija más en la violencia física que en la violencia verbal o psicológica.

La mujer no necesita leyes para posicionarse en sociedad, ni para protegerse frente al hombre, porque su lugar es de absoluto privilegio y ningún hombre podrá usurpar jamás la posición de una mujer. La mujer -la sociedad- lo que necesita es educación en las escuelas y en las familias para que ambos sexos se respeten, reconozcan sus roles, y contribuyan ambos al desarrollo social, a la convivencia armónica y a la madurez que toda sociedad avanzada debiera ansiar para alejarse del tribalismo en el que algunos/as políticos/as quieren sumergir a la ciudadanía que les ha otorgado con sus votos la posibilidad de servir con honradez, no de dirigir en un modelo sectario que abre más brechas entre sexos.

La mujer no precisa de la misericordia masculina ni del sectarismo político que pretende lanzarla a una aventura hegemónica descabellada. Si en todas las especies de la selva de las que procede el Homo sapiens muestran un ejemplar respeto entre sexos, la reflexión esperable de una especie que se define como superior sería analizar por qué sus géneros se enfrentan en vez de complementarse, en vez de unir las cualidades y virtudes que la evolución ha impuesto a cada sexo.

La mujer es y siempre ha sido superior al hombre (i) genéticamente: el cromosoma X es mucho más grande que el Y, y por mucho que quiera estirarse el Y nunca podrá alcanzar la dimensión y la categoría del X; (ii) biológicamente: sólo las mujeres pueden parir; por lo tanto, la naturaleza ha otorgado a la mujer el mayor privilegio que existe: la reproducción, la perpetuación de la especie, la capacidad de regular el porvenir, el poder de la vida; e (iii) intelectualmente: el pensamiento y la capacidad de la mujer es multidimensional; el hombre está limitado por su unidireccionalidad intelectual. También se podría ahondar en la sensibilidad, en la gestión de las emociones, en la bondad, en la dedicación a la familia, la educación, el soporte global de la sociedad. Comparándolo con un carro de tiro, el hombre sería el caballo y la mujer el jinete. Por lo tanto, por muchos caballos que haya, por fuertes que sean, por grandes que los tengan, sin jinete no hay carrera posible. Sin mujeres, la manada sería un desbarajuste salvaje abocado a despeñarse en el precipicio de una civilización castrada.



Cromosoma X (izquierda) y cromosoma Y (derecha). NATHAN DEVERY/SCIENCE SOURCE

### CRÓNICAS MARBETARIAS ANATOMÍA DE UN DIAGNÓSTICO

#### **MIGUEL NIETO**

No he vuelto a pasar por allí. Total, quién se atreve. Hay edades en las que resulta doloroso contemplar cómo se ejecuta un arbolado en "estado de senectud" -ya saben, inútil—. No pudo ser. Los talaron y la avenida del Trapiche, que antes incluso fue camino de herradura y alpargata, no seguirá siendo lo de nunca. Lo de antes, hace mucho que dejó de serlo. Senectud, dice el informe. El último informe, que hubo otro.

El definitivo sentencia la "incompatibilidad del arbolado a conservar" por "cuestiones de estabilidad y seguridad de los árboles". O sea, que los árboles se estorban a sí mismos, un nuevo hallazgo. También dificultan la obra y son peligrosos inoculadores de alergias. El informe lo ha realizado una consultora sevillana contratada por la empresa que ejecuta la obra municipal, la misma obra que en un arrebato de inocencia, ante una denuncia vecinal, fue paralizada por una patrulla de la Policía Local que levantó acta de que la obra no tenía licencia municipal de obras. No la tenía la obra municipal que el ayuntamiento dijo no haber paralizado y que continuó esa misma tarde. Por la licencia de tala -la de los árboles, no la de la obra-, ni preguntaron.

No sé si me siguen. Tampoco importa, se trata de que no se enteren. Aunque la Fiscalía investigue el asunto. Aunque la competencia exclusiva en talas, podas y desmoches sea de la delegación municipal de Parques y Jardines, la que ahora considera, alegato de la empresa mediante, que "queda suficientemente justificada la eliminación" de los árboles, que dan problemas por "una mala selección de especie en el pasado". Anoten: ningún tiempo pasado fue mejor... ni para plantar árboles.

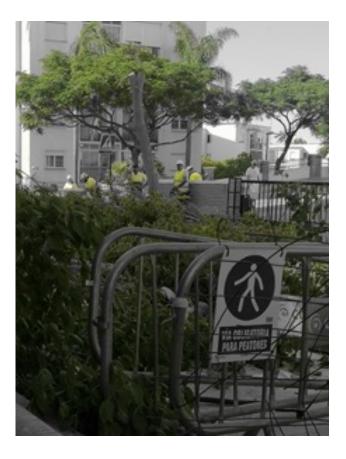
No siempre fue así. La delegación de Obras le encargó en 1997 a su prima hermana de Parques y Jardines un diagnóstico sobre el estado del arbolado de la avenida del Trapiche. Urgía meterle mano y hacía falta informe. Los técnicos se lo tomaron en serio y estudiaron uno por uno los 77 árboles de la calle concluyendo que sólo debían talarse 23. Al resto le auguraban "una vida ornamental larga", incluso a los más viejos.

Describen cuatro especies de las que plátanos y robinias presentan deterioros graves. Algún ejemplar con termitas, otros con hongos y con ramas podridas que podían desplomarse. Destacaba agónico uno "estrangulado por alambre", como si fuera un delfín con una nasa enclavada. Algunos, entre ellos pseudoacacias, andaban "faltos de vitalidad" y con "alguna pudrición que no afecta de manera importante". Proponían conservarlos siempre que se remediaran "alcorques insuficientes" (asfixiantes), se retiraran adoquines "que están haciendo daño al tronco" (sepultureros), se replantaran los alcorques vacíos y se crearan más.

El diagnóstico analizaba con precisión la naturaleza de la arboleda. Ahí quedó, ajeno a la Teoría de la Vida Útil de los Árboles, ya balbuciente. Ante tan enojoso diagnóstico, la licitadora sentó cátedra con un nuevo informe en el que ya molestan todos los árboles indultados. Un trabajo de tal calado que Parques y Jardines envainado el propio- asume sin rechistar. Lo firman dos técnicos recién llegados. Siete años después el diagnóstico muta, y de qué forma. Quizá la Fiscalía solicite una autopsia de la naturaleza de las cosas, no sé si del diagnóstico o de los árboles. O de ambos. La enternecedora acta de la patrulla municipal que comprobó que la obra municipal no tenía los papeles municipales, a lo mejor se la dan sin acudir al registro de entrada. Municipal, obvio.

En todo caso, consuélense: plantan frondosos cinamomos, unos 'árboles del paraíso' oriundos del Asia subtropical que se dan fenomenal en la Patagonia templada. Además tienen hojas, flores y frutos para curar infecciones de parásitos intestinales. Un poner: paludismo y hepatitis. Las ciencias botánicas avanzan que es una barbaridad. A las autoridades no se les escapa. En Málaga ponen sensores para medir los beneficios de los árboles. Aquí, quien sabe... ¿Una parafarmacia -alternativa, ecológica, transversal, sostenible y de proximidad- de la fronda municipal?...





## 06

### PUBLICACIONES CIENTÍFICAS



Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery?, Expert Opinion on Drug Discovery, DOI:10.1080/17460441.2022.203372 4 (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, Nebril 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.

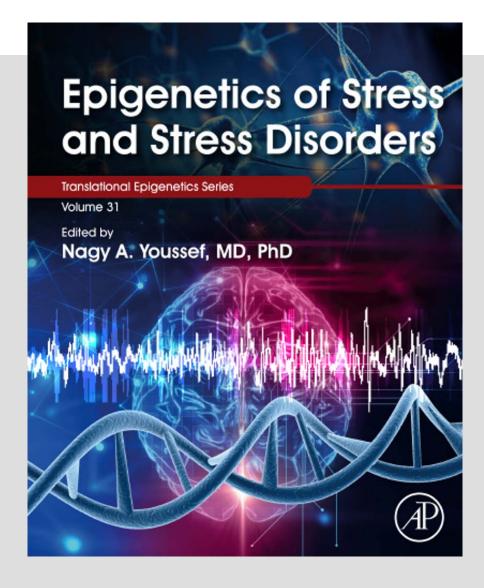
Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's disease. Life 2022; 12, 460. https://doi.org/10.3390/life120030460.

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).

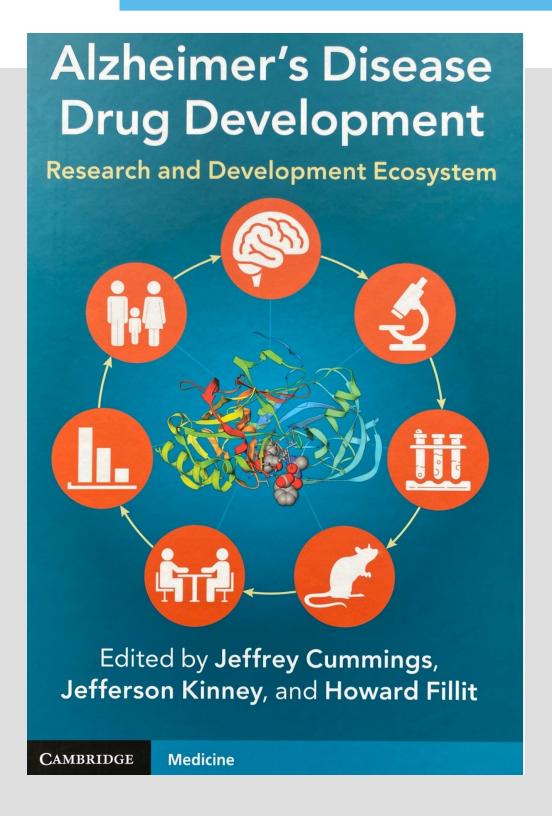




Pharmacogenetics for improving efficacy and safety in drug development and for reducing costs in Alzheimer's disease.

Author(s): Ramón Cacabelos\*

DOI: 10.2174/1875692119666220603154831



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).









an Open Access Journal by MDPI

Genomics of Brain Disorders 4.0

### **Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

#### Deadline

15 December 2022

Special:

mdpi.com/si/117935





an Open Access Journal by MDPI

### New Trends in Pharmaceutical Science

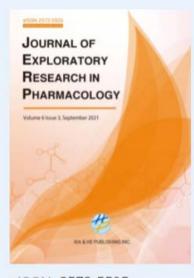
#### **Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

#### Deadline

26 August 2022





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

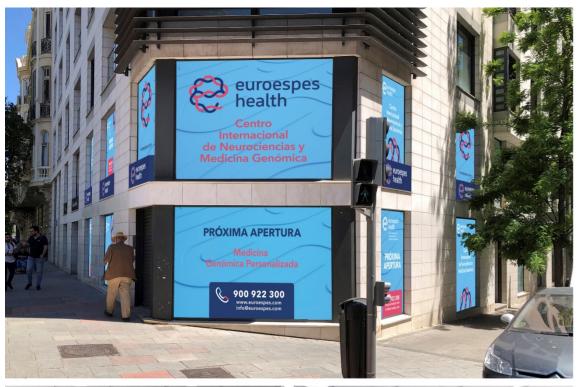
# 

### SECCIÓN PROMOCIONAL



### PRÓXIMA APERTURA DEL CENTRO MÉDICO EUROESPES HEALTH - MADRID

**MEDICINA PERSONALIZADA C/ ALMAGRO, 34. 28010-MADRID WWW.EUROESPES.COM** 







### 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

Boletin Médico EuroEspes Health

### **MYLOGY**



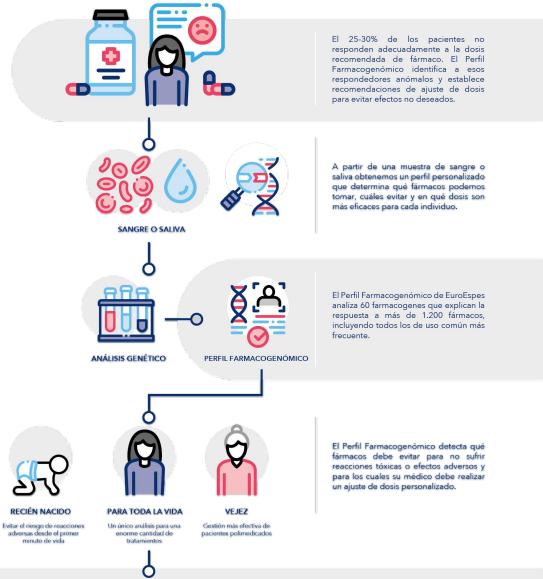


### **PERFIL FARMACOGENÓMICO**



Antihistamínicos

Antidiabéticos
Diuréticos
Antiglaucoma







### **PgenP**

Perfil Genómico Personal

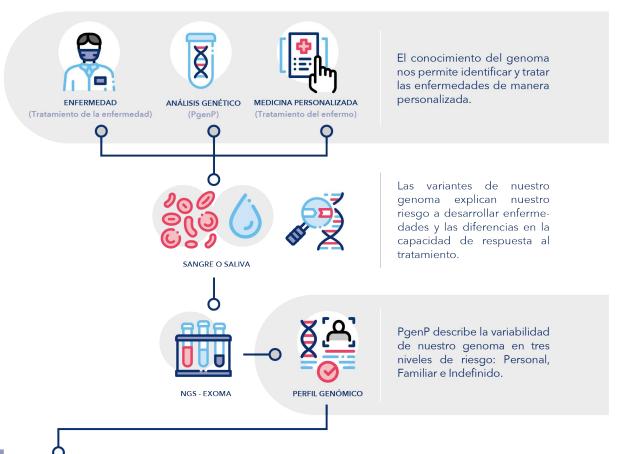
Genómica y Farmacogénomica



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

### PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)







### 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



#### 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 NUTRACEUTICOS 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.





### 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