

VOL. 28 / SEPTIEMBRE 2022

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH



Centro Internacional
de Neurociencias y
Medicina Genómica

CONTENIDOS

01

Editorial Septiembre

- Ignorancia
- EuroEspes Health se instala en el corazón de Madrid
- Nuestro apetito por el azúcar está en el cerebro
- Biomarcadores epigenéticos (long non-coding RNAs, lncRNAs) de cáncer en sangre
- Biomarcadores genéticos para tumores cerebrales en niños
- Envejecimiento del metiloma humano y descarrilamiento del genoma con la edad

02

Artículos Originales

- La metilación global del ADN como biomarcador en el seguimiento de pacientes: correlación con los niveles de ácido fólico y vitamina B12
Olaia Martínez Iglesias, Lola Corzo, Ramón Cacabelos

03

Artículos Divulgativos

- Topografía Óptica Digital: Alta tecnología para el estudio del cerebro humano
Iván Tellado
- Oftalmoheliosis
Carlos Sevillano, Pascual Fúster

04

Actualidad COVID-19

- COVID pediátrico
- Donación de fármacos anti-COVID
- Sobrevaloración de las vacunas
- La combinación heteróloga de vacunas es más eficaz que la revacunación con el mismo producto
- Diez millones y medio de niños huérfanos por COVID

05

Brevialia

- Mutaciones que causan resistencia a Ivosidenib en el colangiocarcinoma
- Mapas espaciales de la corteza piriforme en el olfato
- Avances en cáncer de estómago
- Cáncer en animales
- Diversidad genética en grasas
- La microflora intestinal y la ganancia de peso al dejar de fumar
- La genética no debe prometer cosas imposibles hoy día
- Lo que es malo para una cosa puede ser bueno para otra y viceversa. Caso de la Talidomida para tratamiento de las malformaciones arteriovenosas
- Células madre de cordón umbilical para tratar hipertensión pulmonar severa
- Mortalidad por viruela del mono
- El gen mutante que diferencia al Homo sapiens de los Neandertales

CONTENIDOS

06

Voces

- Crónicas Marbetarias. ¿Anclaje solidario?
Miguel Nieto

07

Nombramientos

08

Eventos

- EuroEspes Health patrocina el Observatorio de la Sanidad

09

Publicaciones Científicas

10

Sección Promocional

- Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
- Centro Médico EuroEspes Health-Madrid
- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutraceuticos de Ebiotec

EDITORIAL SEPTIEMBRE

Ignorancia

*Por los caminos de la ignorancia
la estupidez anda descalza*



RAMÓN CACABELOS
M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

El acceso al conocimiento es un fenómeno geoestratégico. Quien nace en la montaña no tiene por qué saber de mar y quien nace en la costa no tiene por qué ser experto en cultivos. El interés por la búsqueda de fuentes de conocimiento accesibles es lo que diferencia al ignorante del culto, más que el conocimiento adquirido; y de esta forma, quien nace entre marineros puede acabar siendo un agricultor de éxito, y quien nace en el campo puede convertirse en un navegante apasionado del mar y de sus misterios.

La cultura es la enciclopedia del conocimiento. Una persona que nace pobre, sin recursos, pero que posee una inteligencia natural normal, aprovecha todo lo que el entorno le ofrece para convertirlo en conocimiento y manejar su vida con eficiencia. Los que tienen la suerte de criarse en ambientes cultos se empapan de todo lo que le rodea por ósmosis, sin gran esfuerzo, arrastrados por la energía cultural de su hábitat. En medio están los que teniendo inteligencia renuncian al conocimiento por vagancia, desidia, aversión, desinterés o falta de necesidad. Estos son los habitantes del territorio de la ignorancia que, sin renunciar a determinados conocimientos, son víctimas de su incapacidad para jerarquizar intereses. Son personajes variopintos. Ahí está el que lo sabe todo de fútbol, para el cual el mundo es un estadio y su cabeza una pelota pateada por las circunstancias. Ahí está la que concibe el mundo como un barrio, sobre el que lo sabe todo, y su reino un patio de luces alumbrado por el cotilleo cotidiano, sin tener idea de cómo gestionar su hogar. Ahí está el intelectual, el académico, orgulloso de saberlo todo sobre una cosa que no interesa a nadie, mientras su vida es un caos en el que la sapiencia monolítica le impide ver el paisaje detrás de la piedra. También está el obsesivo, angustiado por la compulsión de querer controlarlo todo, de querer saberlo todo en superficie, para acabar sin saber de nada como cosecha a la repulsa que ha sembrado. La ignorancia tiene muchas formas y muchos protagonistas con disfraces grotescos.

Henry Ward Beecher dejó escrito en sus *Proverbs from Plymouth Pulpit* que "la ignorancia es el vientre de los monstruos"; y en el *Bhagavadgita* se lee: "La sabiduría es evitada por la ignorancia, y el resultado es el engaño". En el *The Devil's Dictionary* de **Ambrose Bierce**, bajo la palabra

"Ignoramus", aparece el texto: "Una persona que no está familiarizada con conocimientos que te son familiares a ti, y que tiene otros conocimientos de los que no sabe nada".

La ignorancia es ególatra. El mundo del ignorante se circunscribe al páramo de su ombligo. **Nicolas Boileau** dice en *L'Art poétique* que "la ignorancia siempre está dispuesta a admirarse a sí misma". La ignorancia no es limpia; está llena de suciedad moral. **Robert Browning** dice al respecto, en *The Inn Album*: "La ignorancia no es inocencia sino pecado". En *Lacon*, **Charles Caleb Colton** la manda al infierno al decir que "las familias del orgullo y la ignorancia son incestuosas, y se engendran mutuamente". **Thomas Fuller** es más sutil en *Gnomologia* al expresar que "quien menos sabe es quien más presume"; y añade: "quien menos sabe, repite". Un proverbio nigeriano objeto: "No saber es malo; no querer saber es peor".

El ignorante es un ser residual, un producto marginal de la especie que vegeta y consume sin hacer contribuciones, aunque, a veces, tenga que pagar el impuesto de su negligencia tirado en la cuneta de los caminos del progreso. En *Letters to His Son*, **Lord Chesterfield** le dice a su hijo: "Un hombre ignorante es insignificante y despreciable; nadie se preocupa por su compañía, y se puede decir que vive, y nada más". En *Generation of Vipers*, **Philip Wylie** sentencia: "La ignorancia no es felicidad; es olvido".

La ignorancia y la obstinación con frecuencia se cogen de la mano para pasear juntas por la calle de la estupidez. **Martin Luther King** decía en *Strength to Love*: "No hay nada más peligroso en el mundo que una ignorancia sincera y una estupidez consciente". En *Perspectives*, **Alexander Chase** escribe: "La obstinación de los seres humanos solo es superada por la obstinación de los objetos inanimados". El parasitismo del ignorante alcanza su culmen cuando su presencia es equivalente a la de un artículo inerte. Fue **Esquilo** quien dijo en *Prometheus Bound*, según una traducción de **David Grene**, que "la obstinación por sí sola es la más débil de todas las cosas en alguien cuya mente no está poseída por la sabiduría". El ignorante es terco y obtuso, inflexible en su nimiedad mental. **La Rochefoucauld**, en sus *Maxims*, lo expresa así: "La pequeñez de la mente es la causa de la terquedad, y no damos crédito fácilmente a lo que está más allá de nuestra vista"; y **Montaigne** en sus *Essays* lo redondea al decir que "la obstinación y el dogmatismo son firmes signos de estupidez".

La ignorancia es insensible al abuso; pisotea la hierba incipiente en el prado de la virtud; es incapaz de dar consuelo al vencido y se ceba en la derrota ajena. **Napoleón** declara en sus *Maxims*: "Las victorias genuinas, las únicas que no producen ningún remordimiento, son las ganadas por la ignorancia". Cuando la ignorancia y la insensibilidad se funden, el resultado es un hielo inconsistente que se derrite sin razón. **Esopo** deja claro en la fábula de la serpiente y la lima que "es inútil atacar la insensibilidad".

La ignorancia es un buen caldo de cultivo para la celotipia. Los celos son una visión ciega en la que la ignorancia se recrea; en la que construye fantasías destructivas; en las que se busca culpables a la propia incapacidad. "No es el amor el que es ciego, sino los celos", dice **Lawrence Durrell** en *Justine*. En los *Apocrypha* del Libro de la Sabiduría del Rey Salomón se dice que "una oreja celosa oye de todo"; y en el Cantar de los Cantares Salomón aventura que "el amor es tan fuerte como la muerte y los celos son tan crueles como la tumba". Los celos del ignorante son un complejo de soledad, como se interpreta en *The House in Paris* de **Elizabeth Bowen**: "Los celos no son más que un sentimiento de soledad frente a la sonrisa de los enemigos". Sobre celos, franceses y alemanes siempre discreparon. Para **La Rochefoucauld** en los celos había más egoísmo que amor, mientras que un proverbio alemán consuela a los celosos con aquello de que donde no hay celos no hay amor. El ignorante tiende a decantar la balanza hacia lo francés.

A la ignorancia le encanta regocijarse en el ocio y usa la falta de compromiso como corredor de salida para huir de la responsabilidad. Un proverbio francés dice que "la ignorancia y la falta de curiosidad son dos almohadas muy blandas". **Sa'Di** lo pinta de otra forma: "Nada es mejor para un ignorante que el silencio; pero si llega a descubrir esto empieza a dejar de serlo". El caso es que el ignorante tolera mal el silencio y se siente incómodo en la reflexión innecesaria cuando no hay ruido. El ignorante es como agua estancada, de la que **William Blake**, en *Proverbs of Hell*, solo espera toxicidad y veneno. El ignorante desocupado es un delincuente en potencia. En *Les Misérables*, **Victor Hugo** dice: "El ocio es la madre; tiene un hijo, el hurto; y una hija, el hambre". El ignorante desprecia el valor del tiempo, con lo cual malgasta la vida en la futilidad de una existencia irrelevante. **Washington Irving** escribe en *Wolfert's Roost*: "Nadie es tan metódico como un completo ocioso, y nadie es tan escrupuloso en medir su tiempo como aquel cuyo tiempo no vale nada".

Cuando la soledad asalta al ignorante se descompone sin remedio y precipita en el barranco de la depravación emocional para rellenar vacíos con agujeros. La soledad es prima hermana del ocio apático. Sobre él ironiza **Oscar Wild** en *Intentions*: "No hacer nada es la cosa más difícil del mundo; la más difícil y la más intelectual". En una carta del 27 de octubre de 1779, **Samuel Johnson** dice a su amigo James Boswell: "Si estás inactivo, no estés solo; si estás solo, no estés inactivo".

El ignorante puede redimirse si asume su condición. Es lo que propone **Benjamin Disraeli** en *Sybil*: "El ser consciente de que eres ignorante es un gran paso hacia el conocimiento". Cuando esto no ocurre, la degradación progresa paralela al tiempo, hasta quebrar la identidad. Como la objetividad del ignorante está enferma, la reflexión final podría ser la misma que hace **Publilius Syrus** en sus *Moral Sayings*: "No importa lo que tú pienses que eres sino lo que realmente eres".



EUROESPES HEALTH SE INSTALA EN EL CORAZÓN DE MADRID

El Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica abre su sede en Madrid

El día 29 de septiembre, EuroEspes Health abrió las puertas de un nuevo Centro Médico en Almagro 34. El Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica de Madrid, dirigido por el Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica y Presidente de EuroEspes, incorpora las más avanzadas técnicas de Medicina Personalizada, basada en análisis genómico, para la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, así como otras enfermedades prevalentes que afectan al sistema nervioso (trastornos neuropsiquiátricos, accidentes cerebrovasculares) y patologías sistémicas con alto impacto en la salud de las personas (enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, dislipemia, síndrome metabólico, obesidad).

Todas estas enfermedades tienen un importante componente familiar, con riesgo genómico potencialmente identificable. Los científicos de EuroEspes Health vienen trabajando durante décadas en la implantación de una Medicina Genómica en la comunidad. La Medicina Genómica se centra en tres grandes objetivos: (i) el entendimiento de las causas primarias de la enfermedad mediante el rastreo genómico y biomarcadores epigenéticos, con apoyo en otras ciencias satélites (transcriptómica, proteómica, metabolómica); (ii) el diagnóstico predictivo, con el fin de identificar el riesgo de padecer una enfermedad años antes de que dé síntomas y así poder implantar programas preventivos; o el diagnóstico precoz en fases tempranas de la enfermedad para minimizar el daño cerebral

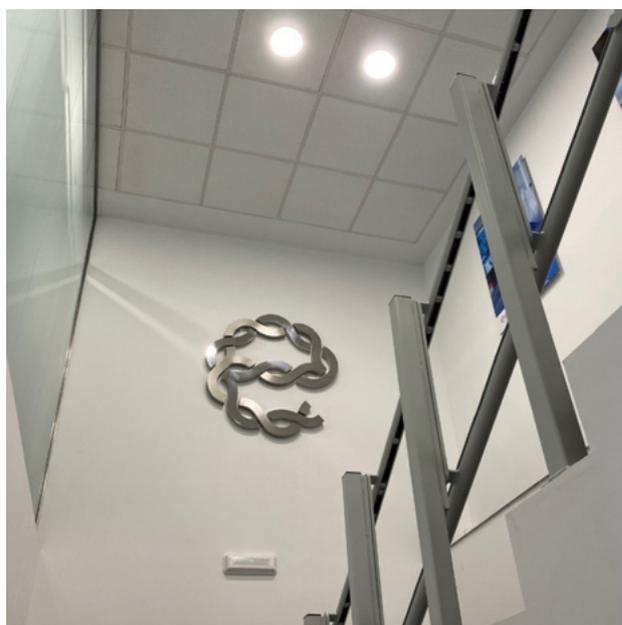
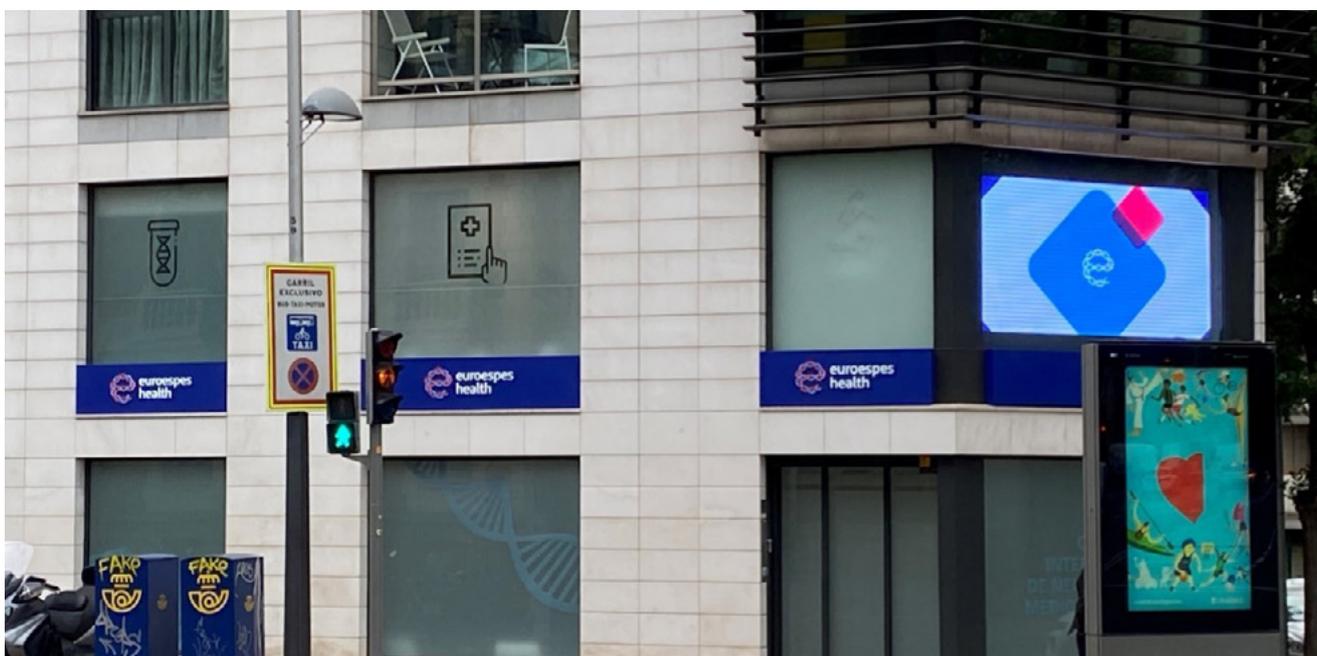
u orgánico en tejidos periféricos; y (iii) la personalización del tratamiento farmacológico mediante procedimientos farmacogenéticos que permiten dar el medicamento correcto a la persona adecuada, con lo que se optimiza el rendimiento terapéutico de los fármacos disponibles y se minimizan sus efectos adversos.

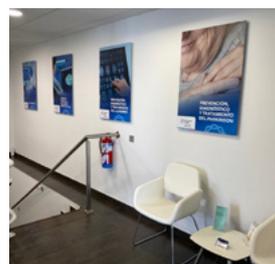
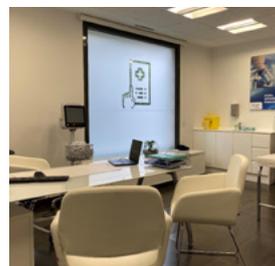
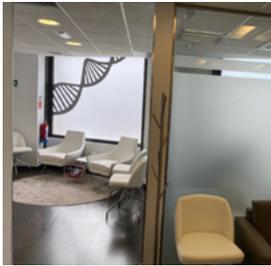
EuroEspes Health ofrece a la comunidad la posibilidad de utilizar herramientas genómicas y epigenéticas para predecir el riesgo de enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares con paneles de genes específicos para Alzheimer, Parkinson, riesgo vascular y metabolopatías. Así mismo, realiza análisis exómicos de genoma completo (más de 20 000 genes) que permiten identificar genes patogénicos capaces de causar enfermedad a sus portadores, genes potencialmente patogénicos que pueden transmitirse a la descendencia y de 200 a 500 genes anómalos de consecuencias todavía desconocidos, que la mayoría de las personas portan en su genoma.

Para la personalización del tratamiento farmacológico, EuroEspes Health ha desarrollado el instrumento bioinformático inteligente de farmacogenómica más avanzado del mundo en estos momentos. Mylogy es una plataforma bioinformática de uso universal en medios digitales (ordenador, teléfono móvil, iPad y equipos similares) para que el usuario pueda comprobar si los medicamentos que consume son adecuados o no en base a su perfil farmacogenómico; igualmente, permite al médico disponer de un sistema inteligente para saber con alta precisión qué tipo de medicamento debe prescribir o

qué medicamentos debe evitar en un paciente determinado.

Solo un 20% de la población procesa adecuadamente los fármacos que consume. En más del 50% de los casos, los fármacos hacen daño o carecen de efecto, con el consecuente riesgo para la salud y coste farmacéutico innecesario. Mylogy es la solución que EuroEspes Health ofrece a una sociedad avanzada para el uso correcto de los medicamentos a cualquier edad.







NUESTRO APETITO POR EL AZÚCAR ESTÁ EN EL CEREBRO

Cuando se trata de alimentos, una sustancia tentadora es el azúcar. Aunque la dulzura es detectada por la lengua, el deseo de consumir azúcar surge del intestino. Incluso cuando el sabor dulce se ve afectado, los animales pueden distinguir los azúcares de los edulcorantes no nutritivos guiados por señales sensoriales que surgen del epitelio intestinal.

Winston W. Liu y **Diego V. Bohórquez**, del *Laboratory of Gut Brain Neurobiology*, en la *Duke University* de Durham, Carolina del Norte, revisaron los receptores moleculares, las células, los circuitos y las consecuencias conductuales asociadas con la detección de azúcar en el intestino. Trabajos recientes demuestran que algunas células duodenales, denominadas células de neuropodos, pueden detectar glucosa utilizando el cotransportador de sodio-glucosa 1 y liberar glutamato en las neuronas aferentes vagales. Basándose en estos y otros datos, proponen un modelo en el que poblaciones específicas de neuronas vagales transmiten estas señales sensoriales a distintos conjuntos de neuronas en el cerebro, incluidas las neuronas en el núcleo caudal del tracto solitario, los circuitos de recompensa dopaminérgicos en los ganglios basales y los circuitos de alimentación homeostática en el hipotálamo, que alteran el consumo actual y futuro de azúcar. Este modelo emergente destaca el papel crítico del intestino en la detección de las propiedades químicas de los nutrientes ingeridos para guiar las decisiones de apetito.

Buscamos nutrición guiada por nuestros sentidos, y cuando se trata de alimentos, los sentidos determinan qué alimentos son nutritivos, seguros,

satisfactorios, sabrosos y placenteros. Aunque seguir una dieta en particular es un proceso consciente, la ingesta diaria de alimentos es en gran medida un producto de las preferencias subconscientes y la disponibilidad de alimentos. Tras la revolución agrícola, la disponibilidad de alimentos aumentó exponencialmente, liberando un sistema que antes se utilizaba principalmente para la supervivencia y también la búsqueda del placer.

Los alimentos placenteros, como el azúcar extraído de la caña de azúcar o la remolacha, se convirtieron en cultivos comunes que podían procesarse, conservarse y promoverse en la cadena alimentaria. El azúcar, que una vez se consumió como parte de alimentos naturales como la fruta, ahora podría destilarse en su forma pura. El procesamiento industrial de alimentos lo disoció aún más de las señales sensoriales. Ahora es posible producir edulcorantes que carecen de valor nutritivo. Sin embargo, nuestros cuerpos no pudieron adaptarse lo suficientemente rápido para interpretar tales estímulos artificiales, lo que llevó a elecciones nutritivas sesgadas seguidas de un fuerte aumento de la obesidad y las enfermedades metabólicas. Los esfuerzos para enfocarse solo en el sabor de los alimentos a través de edulcorantes artificiales no nutritivos no han logrado frenar los trastornos de la ingesta de alimentos, revelando una necesidad apremiante de comprender cómo los animales detectan, distinguen y eligen consumir azúcar.

Nuestra dieta es ampliamente monitorizada por dos categorías de sentidos: sentidos pre-absortivos y post-absortivos. Los sentidos pre-absortivos, a

menudo referidos como exteroceptivos, monitorizan los alimentos antes de que crucen una superficie epitelial del cuerpo. En esta categoría se encuentran los sentidos cefálicos del olfato y el gusto, así como el sentido más oculto del epitelio gastrointestinal. Los sentidos post-absortivos, o interoceptivos, monitorizan las señales sensoriales de los nutrientes absorbidos que llegan al hígado, páncreas y otros reporteros de energía a largo plazo en los tejidos adiposos y musculares. Tanto los sentidos pre-absortivos como los post-absortivos incluyen componentes conscientes y subconscientes. Es la sinergia entre las señales sensoriales pre-absortivas y post-absortivas lo que impulsa el comportamiento al permitir que el cerebro cree una representación de los alimentos desde su apariencia hasta su valor metabólico.

El azúcar generalmente se refiere al compuesto químico sacarosa, que es producido por las plantas a través de la fotosíntesis. La sacarosa es un disacárido formado por una molécula de glucosa y una de fructosa unidas a través de un enlace éter. La escisión del enlace a través de la enzima sacarosa-isomaltasa es necesaria para la absorción. La expresión de la enzima se ha detectado en la cavidad oral en la saliva, en las células receptoras del gusto y, más ampliamente, a lo largo del borde del cepillo del duodeno y el yeyuno del intestino delgado. Una vez escindidas, la glucosa y la fructosa se absorben a través de diferentes transportadores en la membrana apical del intestino. La glucosa se transporta posteriormente al torrente sanguíneo, donde las hormonas pancreáticas regulan estrechamente su concentración. Es importante destacar que la glucosa es la principal fuente de energía para el SNC y se almacena como glucógeno en cantidades mucho más bajas que las grasas. Por lo tanto, el cuerpo debe reponer continuamente las reservas de glucosa a través de la gluconeogénesis o la ingesta dietética. La fructosa se transporta al hígado a través del torrente sanguíneo y se somete a fructólisis antes de entrar en la gluconeogénesis o lipogénesis.

Regulación conductual de la ingesta de azúcar

Los animales comen para satisfacer los requisitos calóricos. Sin embargo, los animales también pueden ajustar su deseo de buscar alimentos específicos en respuesta a las propiedades de los nutrientes ingeridos.

En 1952, se utilizaron ratas con fístulas estomacales para postular que una solución "inyectada

directamente en el estómago sirve como recompensa para producir aprendizaje". Este papel de la señalización gastrointestinal en la regulación conductual de la ingesta de alimentos se corroboró en 1969 cuando Holman publicó un estudio clásico en el que a las ratas se les daban soluciones de sacarina aromatizadas combinadas con infusiones intragástricas de ponche de huevo rico en nutrientes o agua. Cuando a las ratas se les dio más tarde a elegir entre las dos soluciones aromatizadas en ausencia de una infusión intragástrica, prefirieron la solución originalmente emparejada con nutrientes. En las décadas siguientes, otros estudios refinaron las técnicas para corroborar aún más la hipótesis de que el cerebro recibe señales rápidas de estímulos alimentarios detectados por receptores específicos en el tracto gastrointestinal.

Un nivel primario de regulación conductual de la ingesta de alimentos requiere que los animales discriminen entre diferentes nutrientes, asignen valor a los nutrientes dependiendo de su utilidad y decidan si continuar o no su consumo. Por lo tanto, los nutrientes que ingresan al intestino deben ser capaces de reforzar positiva y negativamente el consumo. La capacidad de las sustancias nutritivas para reducir el consumo ha sido bien documentada a través de estudios sobre saciedad. Sin embargo, trabajos más recientes se han centrado en el refuerzo positivo, que se ha denominado "apetencia".

Un nivel secundario de regulación de la ingesta de alimentos requiere aprender el valor de los nutrientes para la toma de decisiones futuras. El animal debe desarrollar una preferencia, recordar esa preferencia y actuar en consecuencia. Esta función de refuerzo positivo de los alimentos en el aprendizaje asociativo se ha caracterizado ampliamente utilizando paradigmas de acondicionamiento sabor-nutriente, en los que los ratones son entrenados para asociar soluciones aromatizadas (estímulo condicionado) con infusiones intragástricas de diversos nutrientes (estímulo incondicionado). Luego, en una sesión separada, los ratones seleccionan entre las soluciones aromatizadas. Utilizando este enfoque experimental, se encontró que el conjunto de carbohidratos que pueden condicionar las preferencias de sabor reflejan aquellos que pueden inducir un comportamiento operante. Por ejemplo, la glucosa, así como la maltosa y la sacarosa pueden condicionar fuertemente una preferencia. La maltosa está hecha de dos moléculas de glucosa, mientras que la sacarosa es una mezcla de glucosa y fructosa. Contrariamente a la glucosa, la infusión intragástrica de fructosa es menos o completamente ineficaz para condicionar una

preferencia de sabor. El aprendizaje de preferencia condicionada es rápido y persistente. Con fuertes estímulos condicionados, las ratas pueden adquirir preferencias de sabor condicionadas robustas después de un solo día de acondicionamiento.

Las escalas de tiempo de estos niveles primarios y secundarios de regulación de la ingesta de alimentos parecen ser diferentes: mientras que la aceptación de una solución ocurre en cuestión de segundos a minutos de una comida, el aprendizaje probablemente tiene lugar durante horas a través de las comidas. Aunque el aprendizaje condicionado no se ha evaluado para intervalos inferiores a 24h, el tracto gastrointestinal puede distinguir entre carbohidratos específicos en cuestión de segundos. El tracto gastrointestinal puede distinguir entre los estímulos nutricionales y guiar los comportamientos de apetancia.

Detectores moleculares de azúcar

La detección de sacarosa y sus subproductos por las células epiteliales a lo largo de la superficie sensorial contigua desde la lengua hasta el intestino se produce a través de tres vías primarias: receptores del gusto (que comprenden las subunidades del receptor del gusto tipo 1 miembro 2 (T1R2) y T1R3, transportadores de glucosa (por ejemplo, cotransportador de sodio-glucosa 1 (SGLT1)) y canales de potasio activados por ATP (KATP). Estos tres mecanismos se comparten a través de varios tejidos tanto en el sistema sensorial pre-absortivo como post-absortivo. Fuera de la cavidad oral, los receptores del gusto también se expresan en el páncreas, en los adipocitos y en el cerebro. Del mismo modo, los SGLT no están restringidos al intestino, y también se expresan en la lengua, páncreas, cerebro y sistema portal hepático. Dentro del tracto gastrointestinal, el receptor T1R2-T1R3 y SGLT1 se encuentran a lo largo de la superficie apical frente a la luz del tracto gastrointestinal, mientras que los canales KATP detectan los productos finales del metabolismo de la glucosa dentro de la célula.

Receptores de sabor dulce

Las subunidades receptoras del sabor dulce fueron identificadas por primera vez por tres grupos independientes y se han estudiado principalmente en el contexto de las células receptoras del gusto de la lengua. El sabor dulce es transmitido por un heterodímero de receptores acoplados a proteínas de clase C G (GPCR), a saber, T1R2 y T1R3. Los

edulcorantes artificiales activan los componentes del receptor T1R2-T1R3 para inducir el sabor dulce. Otros dominios de T1R2 y T1R3 son los sitios predominantes de unión para la sacarosa, algunos edulcorantes artificiales, como el ciclamato, que pueden actuar en otros sitios del dominio transmembrana. Algunas células sensoriales, incluidas las células β pancreáticas, también pueden formar homodímeros T1R3 que se predice que se activarán en los mismos dominios.

El cambio de conformación del receptor del sabor dulce conduce a la activación de una cascada de señalización secundaria. Comienza con la activación de una proteína G que contiene la subunidad α específica del sabor, conocida como α -gustducina. Esta proteína G luego activa la fosfolipasa-C β 2, que utiliza fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato anclado a la membrana para catalizar la formación de diacilglicerol e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3). IP3 posteriormente activa su receptor para estimular la liberación de Ca²⁺ de las reservas intracelulares. El aumento de Ca²⁺ intracelular desencadena entonces la apertura de canales TRPM4 y TRPM5, canales catiónicos no selectivos dependientes de calcio que permiten el flujo intracelular de iones Na⁺. Esta despolarización conduce a la apertura del canal ATP CALHM1-CALHM3 no vesicular dependiente de voltaje, impulsando la liberación de ATP de la célula. El knockout genético de T1R2-T1R3, α -gustducina, TRPM5 o CALHM1-CALHM3 en ratones anula la respuesta de sabor dulce en la lengua, confirmando la importancia de estas proteínas en la sensación de sabor dulce.

Aunque se caracteriza por primera vez en células receptoras del gusto de la lengua, T1R2-T1R3 también se expresa en células de otras superficies mucosas, incluyendo los intestinos, vejiga y pulmón. De hecho, la expresión del receptor del gusto en el intestino se ha encontrado en células enteroendocrinas eléctricamente excitables. La activación enteroendocrina de T1R2-T1R3 se ha relacionado con la liberación de hormonas péptido similar al glucagón 1 (GLP1) y péptido inhibidor gástrico (GIP), que ayudan a regular la expresión de SGLT161.

Transportadores de glucosa

Una segunda clase de sensores apicales para el azúcar son los transportadores de glucosa. Estos incluyen SGLT y la familia GLUT de transportadores de glucosa. SGLT1 sirve como transportador apical

primario para los monosacáridos glucosa y galactosa y, junto con el transportador de membrana basal GLUT2, es necesario para toda la señalización posterior de glucosa post-absorción. La proteína comprende 14 hélices transmembrana y contiene una bolsa que transporta una molécula de glucosa después de dos iones Na^+ a la célula. En las células sensoriales del intestino, esta afluencia de Na^+ es suficiente para inducir la despolarización y la posterior apertura de canales de calcio tipo L dependientes de voltaje. El aumento de Ca^{2+} intracelular desencadena la liberación de hormonas peptídicas como GLP1 y GIP. La inhibición de SGLT1, ya sea farmacológicamente o a través de un knockout genético, mostró que este transportador de glucosa es necesario para la liberación de GLP1 y GIP. Las células epiteliales intestinales marcadas por el promotor colecistoquinina (CCK) liberan el neurotransmisor glutamato en respuesta a la glucosa. Este proceso depende de la actividad de SGLT1. El bloqueo del transportador SGLT1 detiene farmacológicamente la liberación de glutamato. La señalización SGLT1 es selectiva para la glucosa y no se activa con fructosa ni edulcorantes artificiales. En cambio, la fructosa es absorbida por GLUT5. SGLT3 puede unirse de manera similar a la glucosa y también se ha propuesto que es un sensor de glucosa. Las células receptoras del gusto también expresan SGLT1. Además, algunas de las respuestas nerviosas aferentes orales al azúcar dependen de la actividad de los SGLTs. La cavidad oral también puede utilizar vías dependientes de SGLT para detectar la glucosa. De hecho, la detección de azúcar independiente del sabor por SGLTs se conserva en todas las especies, incluso en *Drosophila*.

Canales de potasio dependientes de ATP

La mayor parte del conocimiento sobre los canales KATP se ha adquirido en el contexto de la secreción de insulina dependiente de glucosa en las células β pancreáticas. Los canales KATP también se encuentran en las células receptoras del gusto oral y en las células enteroendocrinas intestinales. Una vez que la glucosa es transportada a una β -célula, se somete a un metabolismo glucolítico y culmina en la fosforilación de ADP a ATP. A medida que aumenta la proporción de ATP a ADP, los canales KATP entran en un estado conformacional cerrado que despolariza la célula. Esta despolarización desencadena mecanismos análogos a la liberación de Ca^{2+} mediada por SGLT1, lo que lleva a la apertura de canales de calcio de tipo L dependientes del voltaje y la posterior liberación de vesículas que contienen péptidos o transmisores. Este mecanismo metabólico es una respuesta a los

productos finales de la absorción de azúcar en lugar de a la molécula de azúcar en sí. Como era de esperar, el inicio de los efectos metabólicos intracelulares del azúcar se produce después de la detección rápida mediada por SGLT1. La existencia de detección rápida y respuestas metabólicas están en línea con el hecho de que la aplicación de azúcar a la luz intestinal conduce tanto a una señal glutamatérgica de milisegundos como a una señal hormonal CCK retrasada (~2 minutos después). La activación del canal KATP también está ligada a la liberación de péptidos hormonales, como GLP1, que contribuyen a la regulación del almacenamiento y captación de glucosa.

Detección intestinal de azúcar y SGLT1

En 2008, **Araujo et al.** probaron la capacidad de ratones que carecían de TRPM5 para detectar sacarosa. Mientras que los ratones no pudieron distinguir el edulcorante sucralosa del agua, los ratones knockout *Trpm5* conservaron la capacidad de distinguir la sacarosa sobre el agua, lo que sugiere que la preferencia por el azúcar es independiente de los receptores de sabor dulce. Además, en los paradigmas de acondicionamiento intragástrico, el agonista del receptor del sabor dulce sucralosa es insuficiente para condicionar una preferencia de sabor y el silenciamiento farmacológico y genético de T1R3 no altera las propiedades de refuerzo de la glucosa. Se hizo plausible que la capacidad de reconocer el azúcar depende de un conjunto de receptores y tal vez células ubicadas fuera de la lengua. SGLT1 es el sensor para la apetencia por glucosa en el epitelio gastrointestinal.

Transducción sensorial intestinal

A pesar de los avances en la comprensión de los sensores moleculares de los azúcares, la identidad de las células epiteliales intestinales responsables de la discriminación y las posteriores propiedades de refuerzo del azúcar siguió siendo misteriosa durante décadas. Aunque las conexiones del intestino al cerebro incluyen vías humorales y neuronales, el modelo predominante de sensación de nutrientes había sido que los sentidos pre-absortivos utilizaban transductores epiteliales conectados sinápticamente a los nervios, mientras que los sentidos post-absortivos utilizaban células endocrinas que secretaban hormonas.

Los estudios de detección de azúcar en el intestino resaltaron así los péptidos circulantes. Estas vías

hormonales se han relacionado principalmente con la saciedad, pero algunos estudios postularon que el deseo y la preferencia por consumir azúcar podrían deberse a la hormona CCK. Sin embargo, los primeros experimentos establecieron que la inhibición farmacológica del receptor CCK A mediante inyección intraperitoneal no afecta el acondicionamiento de preferencia para la infusión intragástrica del polímero de glucosa policoso. Además, cuando el péptido hormonal YY(3-36) se infundió por vía intravenosa a bajas concentraciones, la ingesta de alimentos disminuyó y, cuando se infundió a altas concentraciones, condicionó la aversión robusta al gusto. Las infusiones hepáticas de GLP1 en la vena porta sólo redujeron el consumo de alimentos. Se sabe que la hormona grelina estimula la alimentación, pero la inhibición farmacológica y la escisión genética del receptor de grelina no afectaron al acondicionamiento del azúcar. Por lo tanto, las evidencias existentes sugieren que es poco probable que el consumo y la preferencia del azúcar dependan de las señales hormonales intestinales.

Los paradigmas de acondicionamiento de sabor-nutriente mostraron que la preferencia y el deseo de consumir azúcar dependían de señales sensoriales que emanaban del intestino delgado muy proximal. Tal capacidad del azúcar para condicionar una preferencia de sabor desaparece en preparaciones quirúrgicas donde se pasa por alto el intestino delgado proximal. La detección de azúcar ocurre en el duodeno y el yeyuno, pero no en el íleon distal o el estómago. En 2015, se demostró que las células enteroendocrinas de todo el intestino y el colon del ratón hacen sinapsis con los nervios. El descubrimiento de la neurotransmisión sináptica en estas células sensibles a los nutrientes abrió inmediatamente la posibilidad de que las decisiones apetitosas y otros comportamientos viscerales pudieran ser guiados por señales sensoriales rápidas que emanan del tracto gastrointestinal. El término endocrino era limitante para una célula que participaba en la neurotransmisión, por lo que dichas células se denominaban células neurópodos.

En 2018, **Kaelberer et al.** demostraron que las células duodenales de los neurópodos hacen sinapsis con las neuronas vagales para transmitir la presencia de azúcar. Estas células expresan SGLT1 y aumentan el Ca^{2+} intracelular en respuesta a la glucosa. La perfusión de glucosa sobre estas células induce la liberación de glutamato, que puede evocar corrientes postsinápticas excitatorias en neuronas co-cultivadas. El silenciamiento de las células de neurópodos duodenales utilizando

optogenética o inhibidores farmacológicos de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos abolió por completo la fase rápida de disparo vagal inducida por la infusión de glucosa. Aunque estas células se identificaron por primera vez utilizando el promotor CCK, la transmisión rápida de estímulos de azúcar a los aferentes vagales es independiente de la hormona CCK. La inhibición del receptor CCK A con el inhibidor farmacológico Devazepide no afecta a la activación vagal rápida inducida por la infusión de glucosa en el duodeno. Por lo tanto, estos hallazgos establecieron que la capacidad del cerebro para recibir, en milisegundos, estímulos sensoriales del azúcar que ingresa al intestino depende de la señalización glutamatérgica de las células de neurópodos.

En 2022, **Buchanan et al.** desarrollaron una nueva herramienta para interrogar la contribución de las señales sensoriales viscerales al comportamiento. Desarrollaron un cable de fibra óptica flexible para impulsar opsinas sensibles a la luz en células sensoriales específicas expuestas a la luz intestinal. De esta manera, ahora era posible preguntarse si la contribución de las células de los neurópodos guardaba relación con las preferencias de azúcar en tiempo real. Cuando a los ratones entrenados se les presentan dos botellas que contienen soluciones de sacarosa o sacarosa o isocedulosa, prefieren la sacarosa. Sin embargo, silenciar las células de neurópodos duodenales marcadas por el promotor CCK impide que los animales distingan el azúcar del edulcorante artificial. Además, la inhibición farmacológica de los receptores ionotrópicos de glutamato en el duodeno también extinguió la preferencia por el azúcar sobre el edulcorante. Estos hallazgos demostraron que el animal distingue el azúcar del edulcorante guiado por la señalización glutamatérgica intestinal. En otras palabras, las células de neurópodos guían el consumo y la preferencia del animal por el azúcar mediante la detección rápida de azúcar. Queda por probar si la neurotransmisión glutamatérgica de las células de los neurópodos es necesaria para otros comportamientos, como el desarrollo o el recuerdo de las preferencias de azúcar.

Vías vagales

El nervio vago contiene fibras sensoriales y motoras que conectan el tronco encefálico con las vísceras, incluido el intestino. La entrada de nutrientes en el duodeno estimula la activación vagal y las neuronas vagales específicas se sintonizan con macronutrientes. Tanto los azúcares como los

edulcorantes artificiales que entran en la luz duodenal estimulan rápidamente la activación vagal, pero las respuestas vagales parecen estar mediadas por subpoblaciones específicas de neuronas nodosas vagales sensoriales. Las respuestas vagales a la sacarosa dependen de SGLT1 y se limitan al intestino delgado ya que la perfusión colónica de sacarosa no aumenta la coacción vagal. Aunque la mucosa colónica está escasamente inervada por el nervio vago, la expresión de SGLT1 está ausente en el epitelio colónico. Las terminales nerviosas vagales no alcanzan la luz del intestino y no expresan SGLT1. Por lo tanto, las neuronas vagales deben interactuar con las células de neurópodos intestinales que actúan como los principales transductores sensoriales. Al menos para los azúcares, las neuronas vagales dependen de las entradas sensoriales de las células de neurópodos. Queda por probar si el vago sirve como un relé del intestino al cerebro o tiene algún papel en la integración de la información de múltiples sensores primarios en otros órganos viscerales.

Vías esplácnicas

Otro conjunto de neuronas que se proyectan desde el intestino hasta el cerebro son los nervios esplácnicos. Estos nervios derivan de los ganglios celíacos y mesentéricos superiores y entran en el cerebro a través de la médula espinal. Existe evidencia limitada para determinar la función de estas neuronas en la detección de azúcar. Si bien algunos estudios no han observado cambios significativos en el consumo de alimentos, la extirpación quirúrgica de estos aferentes utilizando una transección completa de los ganglios reduce la fuerza de las preferencias condicionadas por la glucosa. Las lesiones esplácnicas reducen la capacidad de respuesta de los circuitos centrales de alimentación en respuesta a la glucosa. Al igual que las vagotomías, la extirpación quirúrgica de los nervios esplácnicos para cuestionarse su contribución al comportamiento tiene varias limitaciones.

Circuitos centrales en preferencia de azúcar

Las señales neuronales de las vísceras ingresan al cerebro a través del tronco encefálico antes de que se transmitan a una red distribuida de circuitos superpuestos en todo el cerebro que están involucrados en el control del comportamiento.

Núcleo tractus solitarius. Los terminales aferentes de los circuitos pre-absorbentes terminan en el núcleo tractus solitarius (NTS). Este núcleo forma una columna de cuerpos celulares dentro de la

médula oblonga con distribución topográfica general dependiendo de la ubicación de la entrada. La porción rostral del NTS (rNTS) recibe entradas principalmente de la cavidad oral, mientras que la porción más caudal (cNTS) recibe entradas glutamatérgicas de los órganos viscerales, incluido el intestino. Las neuronas NTS también reciben entradas de factores circulantes humorales, como la leptina, así como retroalimentación de los circuitos neuronales que surgen en el hipotálamo. Las neuronas NTS se proyectan a muchas regiones del cerebro, incluyendo el núcleo motor dorsal del vago, el hipotálamo, el núcleo central de la amígdala, el núcleo parabraquial y otras áreas del tronco encefálico involucradas en la señalización adrenérgica (*locus coeruleus*), dopaminérgica (área tegmental ventral) y serotoninérgica (rafe dorsal). Las neuronas NTS son principalmente péptidos glutamatérgicos y de co-liberación como la norepinefrina, GLP1 y CCK. El NTS forma una población heterogénea de neuronas que pueden inducir tanto la saciedad como la apetencia.

Distintas poblaciones de neuronas cNTS, medidas por la expresión de cFos, son activadas por perfusiones de glucosa intragástricas e intestinales. **Tan et al.** identificaron recientemente que una población de neuronas que expresan proencefalina dentro del cNTS se activa mediante infusión duodenal de glucosa. Estas mismas neuronas no son activadas por el edulcorante artificial acesulfamo K. El acesulfamo K se une al receptor de sabor dulce T1R2-T1R3 pero no sirve como sustrato del receptor de azúcar SGLT1. La interrupción de la actividad sináptica en estas neuronas del tronco encefálico utilizando la toxina tetánica no previene la discriminación de la glucosa o el edulcorante artificial del agua. Sin embargo, su manipulación evita que los ratones discriminen entre glucosa y edulcorante artificial, y que posteriormente desarrollen una preferencia por la glucosa sobre el edulcorante en una prueba de 48 horas. Además, la activación quimiogénica de estas neuronas fue suficiente para condicionar una preferencia de sabor. Los estudios de rastreo monosináptico de células de neurópodos en el duodeno han demostrado conexiones con neuronas aferentes vagales que se proyectan al NTS. Estas neuronas vagales probablemente se superponen con las neuronas periféricas de recompensa que se proyectan a las neuronas que expresan proencefalina NTS.

Circuitos de recompensa dopaminérgicos.

El aprendizaje de recompensa y refuerzo está vinculado a circuitos dopaminérgicos que facilitan comportamientos dirigidos a objetivos y promueven el "deseo" de recompensas alimentarias. Estos

circuitos se conceptualizan para mediar en aspectos subconscientes de la recompensa y selección de alimentos. La eliminación de la señalización dopaminérgica en ratones no impide el consumo de azúcar y los ratones aún pueden discriminar el azúcar del agua. La señalización de dopamina subyace a las asociaciones aprendidas entre el valor de los alimentos y las señales ambientales en lugar de las preferencias intrínsecas de azúcar.

Dos circuitos dopaminérgicos independientes surgen en el mesencéfalo: el sistema mesolímbico que se proyecta desde el área tegmental ventral (VTA) hasta el estriado ventral, y el sistema nigrostriatal que se proyecta desde la sustancia negra pars compacta hasta el estriado dorsal. Las salidas de estas dos regiones de los ganglios basales se proyectan a los circuitos de alimentación motora para controlar el comportamiento. La infusión oral e intrainestinal de sacarosa muestra una mayor activación de las neuronas y la liberación de dopamina en ambas vías. Mientras que el sistema mesolímbico recibe señales de los sitios orales y post-absortivos, el sistema nigrostriatal sólo recibe la entrada del intestino y los sentidos post-absortivos.

La infusión intragástrica de sacarosa modula positivamente una mayor proporción de neuronas dopaminérgicas en el ATV que la infusión intragástrica de sucralosa. También se demostró que el disparo en ráfaga de las neuronas dopaminérgicas VTA es necesario para los efectos de refuerzo de la sacarosa intragástrica en una tarea de búsqueda de alimentos. La transección del nervio vago hepático embotó las respuestas VTA, lo que sugiere que la activación mesolímbica depende de la señalización post-absorción. Las neuronas del mesencéfalo, específicamente las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, asignan el valor de recompensa de los azúcares independientemente de su sabor dulce.

Los centros dopaminérgicos del mesencéfalo reciben entradas de neuronas NTS que se proyectan directamente o a través del núcleo parabraquial lateral. En experimentos de rastreo, las neuronas rNTS se dirigen polisinápticamente al VTA, mientras que las neuronas cNTS se proyectan monosináptica o polisinápticamente al VTA y polisinápticamente a la sustancia negra pars compacta. Los estudios de rastreo viral también confirmaron que la vía nigrostriatal recibe información polisináptica de las neuronas de recompensa del vago derecho. Existe una asimetría dentro del vago, con la estimulación vagal izquierda aumentando la activación

mesolímbica y la estimulación vagal derecha aumentando la activación nigrostriatal.

Circuitos de alimentación de péptidos relacionados con Agutíes. Desde hace tiempo se sabe que las neuronas hipotalámicas se activan mediante infusiones intraintrales de nutrientes, incluida la glucosa. Estudios posteriores identificaron poblaciones neuronales específicas involucradas en el control de la ingesta de alimentos, incluidas las neuronas peptídicas relacionadas con agutíes (AgRP) del núcleo arqueado. La actividad de las neuronas AgRP está fuertemente correlacionada con el estado energético del animal, y la estimulación de estas neuronas con optogenética o quimiogenética conduce a comportamientos del apetito, incluido el consumo y la búsqueda de alimentos. Este consumo depende de la composición nutritiva de los alimentos consumidos, ya que la activación de la neurona AgRP conduce al consumo rápido de sacarosa pero no de gránulos de sacarina. Por el contrario, la supresión de estas neuronas conduce a una pérdida del deseo de consumir alimentos y a la falta de crecimiento. Las neuronas AgRP proyectan a varias áreas del cerebro involucradas en el consumo de alimentos, como el hipotálamo lateral, el hipotálamo paraventricular y el núcleo del lecho de la estría terminal.

Aunque las neuronas AgRP reciben entradas sinápticas de diversas áreas del cerebro, incluyendo el cNTS, también son adyacentes a la eminencia mediana y, por lo tanto, tradicionalmente se pensaba que respondían a factores humorales circulantes. Imágenes directas recientes de la actividad del calcio AgRP en ratones despiertos han demostrado que las neuronas AgRP son rápida y fuertemente suprimidas por el consumo de nutrientes. El momento de la respuesta fue más rápido de lo posible por mecanismos humorales, lo que sugiere que las neuronas AgRP pueden recibir información a través de vías polisinápticas de las vísceras. La rápida supresión de la actividad neuronal AgRP se produce en respuesta a la infusión intragástrica de glucosa y no de sucralosa, reflejando los estudios conductuales y confirmando aún más la importancia de la identidad nutritiva. La supresión de AgRP por infusión intraduodenal de glucosa depende de SGLT1. Además, las respuestas son proporcionales a la carga calórica de glucosa y se cree que representan el consumo de nutrientes previsto.

Dada la supresión de las neuronas AgRP en respuesta a los nutrientes, se postuló que la activación de AgRP podría proporcionar una señal de valencia

negativa instructiva para prevenir el consumo futuro. Concordantemente, la estimulación continua de las neuronas AgRP fue suficiente para condicionar el sabor y las conductas evitativas. Por el contrario, la rápida supresión de la actividad neuronal AgRP, como se observa con la infusión fisiológica de azúcar, demostró tener una valencia positiva y fue suficiente para condicionar las preferencias sabor-nutriente. Además, la activación de la neurona AgRP potencia la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y la actividad de la neurona dopaminérgica VTA en respuesta a los estímulos alimentarios. En particular, las respuestas de AgRP también pueden ocurrir a señales visuales, olfativas y condicionadas que preceden a la entrega de nutrientes, lo que sugiere que una de las funciones de las neuronas AgRP es predecir la disponibilidad inminente de nutrientes. Estas respuestas disminuyen rápidamente sin estimulación intrainestinal continua.

Vista integrada

La capacidad del intestino para detectar, distinguir y transducir estímulos de nutrientes individuales como la glucosa es un sentido fundamental. Este sentido es fundamental para que los animales reconozcan los contenidos que están transportando activamente desde el entorno externo a su entorno interno.

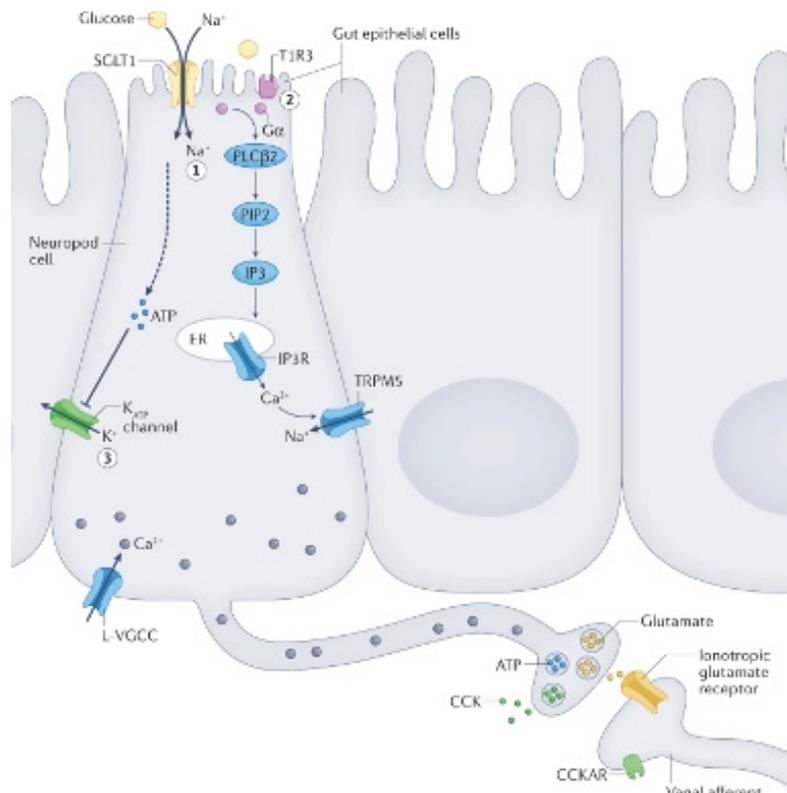
La quimiosensibilización a través de los circuitos neuronales sinápticos ocurre a través de bastones y conos en el ojo, neuronas receptoras olfativas en la nariz, células receptoras del gusto en la lengua y células de neuropodos en el intestino. Esto forma un sistema sensorial continuo que monitorea el azúcar desde el proceso de su alimentación hasta la absorción.

La experiencia sensorial del azúcar comienza incluso antes de que se ingiera. Las señales visuales, olfativas e incluso táctiles desencadenan circuitos de alimentación central que predicen el valor de su ingestión. Una vez que ingresa a la cavidad oral, puede activar las células receptoras del gusto que señalan a través de los nervios craneales y el rNTS en la corteza gustativa para la percepción consciente, así como en los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos para el valor hedónico.

A medida que el azúcar se ingiere y entra en contacto con el estómago y el duodeno proximal, las células de neuropodos lo detectan a través de SGLT1 y liberan glutamato en aferentes vagales que se proyectan al NTS caudal, probablemente en las neuronas

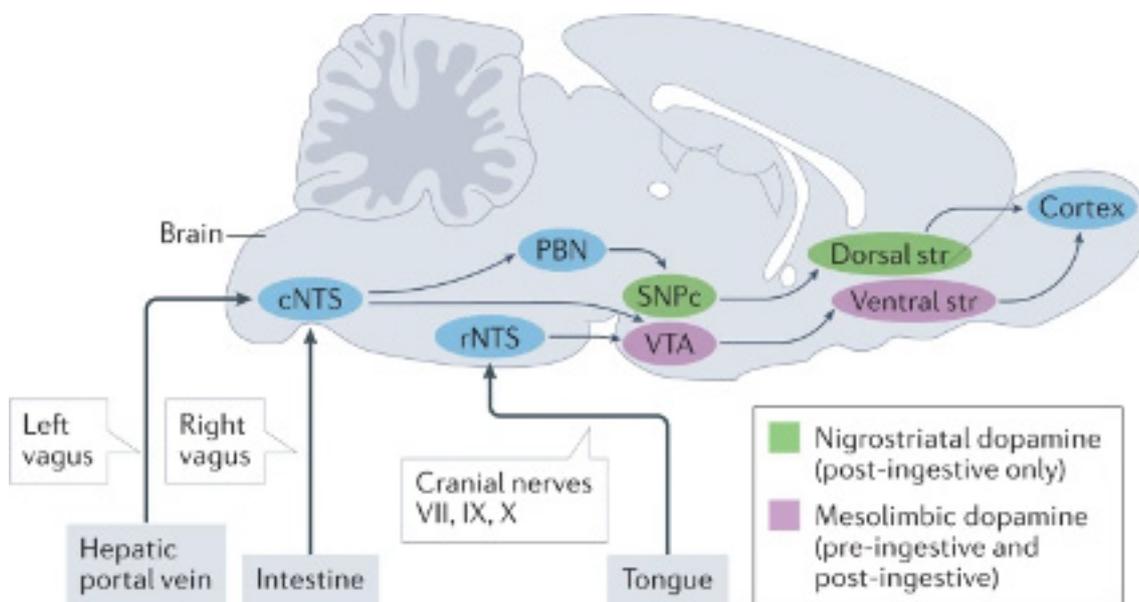
que expresan proencefalina. Estas neuronas envían proyecciones al sistema de dopamina nigrostriatal, así como al sistema de dopamina mesolímbica y también es probable que participen en la supresión rápida de la actividad neuronal AgRP. Simultáneamente, otras células enteroendocrinas comienzan a liberar factores humorales y paracrinos como GIP, GLP1 y CCK.

Finalmente, los enterocitos absorben activamente el azúcar a través de SGLT1 y lo depositan en la circulación venosa portal, donde los sensores hepáticos pueden activarse y señalar la cantidad absorbida de glucosa al SNC a través de factores circulantes y activación vagal izquierda. La combinación de señalización epitelial intestinal y señalización venosa portal convergen en circuitos dopaminérgicos y homeostáticos de orden superior para impulsar la aceptación de la solución y el posterior aprendizaje por refuerzo.

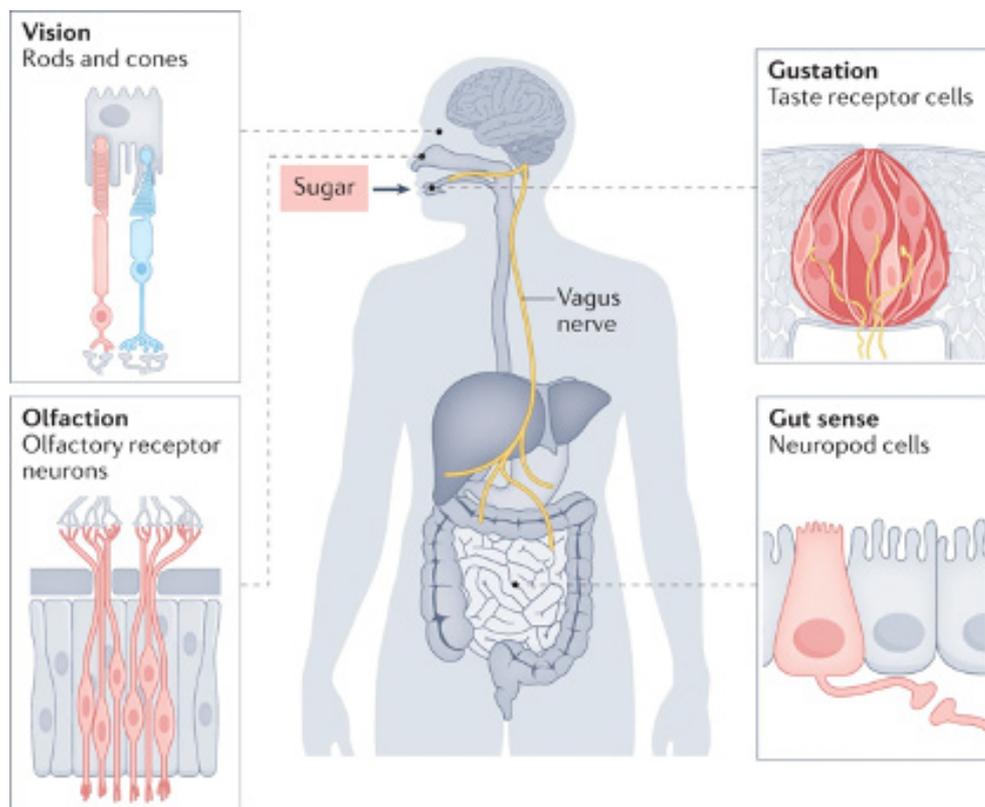


Mecanismos de detección de glucosa en las células epiteliales intestinales

En las células epiteliales intestinales conocidas como células de neuropodos, la glucosa puede conducir a la despolarización celular y la posterior liberación de moléculas de señalización de tres maneras. La entrada de Na^+ dependiente del cotransportador de sodio-glucosa 1 (SGLT1) impulsa la absorción de glucosa y conduce a la despolarización. Los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L (L-VGCC) se supone que se activan, lo que desencadena un aumento en los niveles intracelulares de Ca^{2+} y la liberación de glutamato. La activación de los receptores gustativos que contienen la subunidad del receptor del gusto tipo 1 miembro 3 (T1R3) por glucosa desencadena una cascada de señalización secundaria que involucra lo siguiente: α -gustducina ($G\alpha$), fosfolipasa $C\beta 2$ (PLC $\beta 2$), fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), receptores IP3 (IP3R) en el retículo endoplásmico (ER) y TRPM5. La despolarización induce canales CAHLM1-CAHLM3 dependientes de voltaje para liberar ATP de forma no vesicular. También se pueden activar VGCC que conducen a un aumento de los niveles intracelulares de Ca^{2+} y la posterior liberación vesicular de ATP. Los canales de potasio dependientes de ATP (KATP) se cierran en respuesta a los productos finales del metabolismo de la glucosa, lo que aumenta la proporción de ATP a ADP. Los VGCC pueden abrirse, desencadenando la liberación de hormonas como la colecistoquinina (CCK). CCKAR, receptor CCK A.

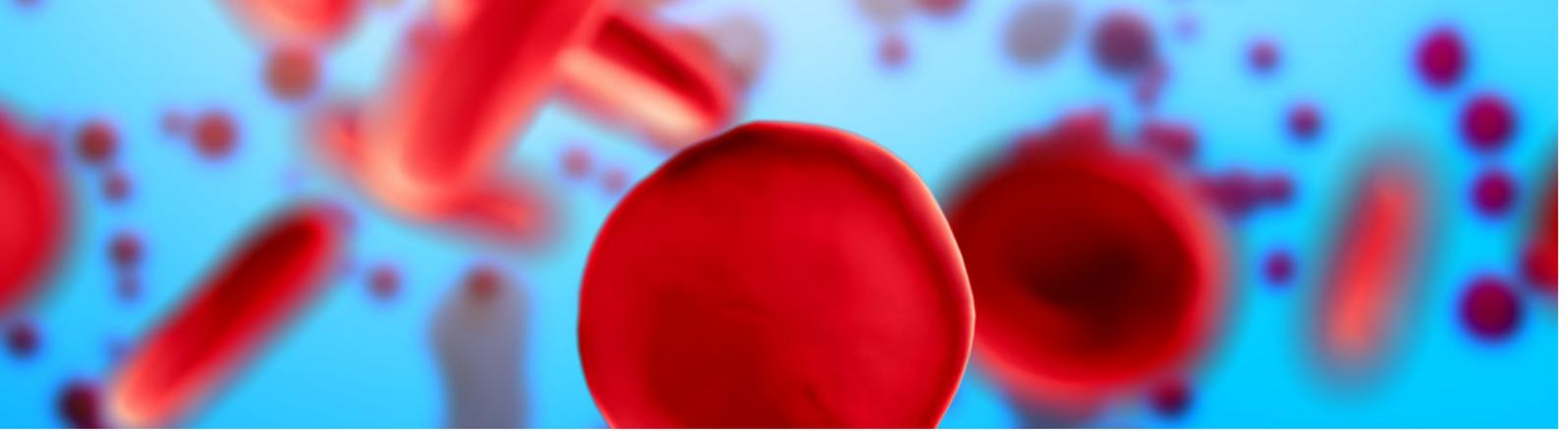


- Circuitos dopaminérgicos en la detección de azúcar



Liu, W.W., Bohórquez, D.V. The neural basis of sugar preference. *Nat Rev Neurosci* 23, 584-595 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00613-5>

- Un modelo de circuitos neuroepiteliales para la detección de azúcar



BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS (LONG NON-CODING RNAs, LNCRNAs) DE CÁNCER EN SANGRE

El cáncer se clasifica como una de las enfermedades más mortales en todo el mundo. La alta tasa de mortalidad asociada con el cáncer se debe en parte a la falta de métodos fiables de detección temprana y/o herramientas de diagnóstico inexactas, como ciertos biomarcadores de proteínas. Los ácidos nucleicos libres de células (cfNA), como los ARN largos no codificantes circulantes (lncRNAs) se han propuesto como una nueva clase de biomarcadores potenciales para el diagnóstico del cáncer. La correlación reportada entre la presencia de tumores y los niveles anormales de lncRNAs en la sangre de pacientes con cáncer ha provocado notablemente un interés mundial entre los médicos y oncólogos que han estado investigando activamente sus potenciales como biomarcadores de cáncer determinantes. En un excelente trabajo, **Cedric Badowski, Bing He y Lana X. Garmire**, del *University of Hawaii Cancer Center*, en Honolulu, han revisado el progreso logrado y los desafíos encontrados en el desarrollo de lncRNAs circulantes como biomarcadores potenciales para el diagnóstico temprano del cáncer. Los autores hawaianos analizan el rendimiento diagnóstico de más de 50 lncRNAs circulantes diferentes y enfatizan sus numerosas aplicaciones clínicas potenciales, incluidas las dianas y agentes terapéuticos, además de las capacidades de diagnóstico y pronóstico. También resumen los mejores métodos de investigación y proporcionan directrices útiles para los médicos y científicos que desean realizar sus propios estudios clínicos sobre los lncRNAs circulantes en pacientes con cáncer a través de RT-qPCR o *Next Generation Sequencing* (NGS).

A pesar de los esfuerzos en curso para desarrollar nuevos tratamientos y una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a la tumorigénesis, sigue siendo difícil tratar los cánceres, particularmente cuando se diagnostican en etapas tardías con un mal pronóstico. Las biomoléculas basadas en proteínas o péptidos, como las glicoproteínas, constituyen la mayoría de los biomarcadores de cáncer actualmente disponibles. Las variaciones en sus niveles en los tejidos o la sangre pueden indicar el desarrollo de enfermedades como el cáncer. Los marcadores de proteínas se pueden detectar en las secciones de biopsia de tejido analizadas por inmunohistoquímica (IHC) en el momento del diagnóstico, especialmente para determinar el subtipo molecular del cáncer. Por ejemplo, los tejidos tumorales de mama se evalúan comúnmente para detectar la presencia de receptores de estrógeno (ER) para determinar su estado ER positivo o ER negativo. Sin embargo, algunos biomarcadores de proteínas no son fiables, ya que generan una cantidad significativa de resultados falsos positivos y/o falsos negativos. La alfa fetoproteína plasmática (AFP), uno de los biomarcadores más utilizados para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC), ha sido descrito por muchos como un marcador con baja sensibilidad y/o especificidad. Los biomarcadores serológicos convencionales como el antígeno de carbohidratos 153 (CA153), el antígeno del cáncer 125 (CA125), CA27.29 y el antígeno carcinoembrionario (CEA) siguen siendo controvertidos debido a la escasa especificidad y sensibilidad. La escasa fiabilidad de ciertos biomarcadores de proteínas se debe en parte a la naturaleza del biomarcador en sí. La detección de proteínas y péptidos se basa en el uso de

anticuerpos que pueden o no ser específicos del marcador deseado, ya que el epítipo reconocido por los anticuerpos puede estar presente en otros componentes tisulares. Los anticuerpos poco fiables actualmente representan un problema importante en la investigación biomédica en general y pueden comprender significativamente el resultado de un estudio o diagnóstico. Otro problema con los análisis histológicos tradicionales es la necesidad de biopsias de tejido reales. Esta técnica invasiva e inconveniente puede desalentar a los pacientes potenciales con cáncer a continuar con todo el procedimiento de diagnóstico. Por lo tanto, actualmente se necesita el desarrollo de biomarcadores no proteicos no invasivos.

Los ácidos nucleicos libres de células (cfNA) o los ácidos nucleicos circulantes (CNA) se han propuesto recientemente como una nueva clase de biomarcadores potenciales que podrían mejorar el diagnóstico del cáncer. CNA PCA3 (cáncer de próstata asociado 3) ha sido aprobado notablemente por la FDA y actualmente está siendo vendido como ProgenSA por *Hologic Gen Probe* (Marlborough, MA, USA) para el diagnóstico de cáncer de próstata. Los ARN largos no codificantes circulantes o lncRNAs (ARN no codificantes de 200 nucleótidos o más), como PCA3 parecen más fiables que otros CNA debido a su alta estabilidad en el torrente sanguíneo y su escasa sensibilidad a la degradación mediada por nucleasas. Los lncRNAs plasmáticos son resistentes a la degradación inducida por ciclos repetitivos de congelación-descongelación, así como a la exposición prolongada a 45°C y temperatura ambiente. La estabilidad de los lncRNAs en el torrente sanguíneo parece originarse a partir de la presencia de estructuras secundarias extensas, el transporte por exosomas protectores, así como la estabilización de modificaciones post-traduccionales. La prevalencia reportada de ncRNAs en el genoma de mamíferos y la asociación conocida entre las expresiones aberrantes de lncRNA y la tumorigénesis resaltan innegablemente la importancia biológica crucial de los ncRNAs en la salud y la enfermedad. Los ncRNAs son particularmente conocidos por ser los principales reguladores de la proliferación y diferenciación celular durante el desarrollo y en la vida adulta a través de mecanismos complejos que aún se están investigando. En un estudio pionero publicado en 2007 se vio que lncRNA HOTAIR (*HOX transcript antisense RNA*) era capaz de reprimir la transcripción en trans a través del *locus* HOXD e interactuar con *Polycomb Repressive Complex 2* (PRC2) mientras era necesario para la

ocupación de PRC2 y la trimetilación de histona H3 lisina-27 del *locus* HOXD. Se han descrito y se siguen descubriendo muchos más mecanismos, a medida que los científicos y los médicos investigan activamente los mecanismos de acción de los lncRNAs, así como su potencial fiabilidad como biomarcadores de cáncer.

La alta estabilidad y la abundancia relativa de lncRNAs en la circulación pueden hacerlos biomarcadores de cáncer más fiables en comparación con otros análisis como las células tumorales circulantes (CTC), el ADN libre de células (cfDNA, que incluye el ADN tumoral circulante ctDNA) y los exosomas. Los CTC y el ctDNA están presentes en cantidades limitadas en los fluidos de los pacientes con cáncer, especialmente aquellos con cánceres en estadio temprano, lo que puede dificultar significativamente su cuantificación en la clínica, al tiempo que perjudica la detección de mutaciones de baja frecuencia alélica. Además, los CTC son muy heterogéneos, y el valor de los CTC como biomarcadores diagnósticos sigue siendo poco claro actualmente, ya que las lesiones tempranas aún pueden ser benignas y carecer de CTCs. ctDNA, por otro lado, puede no ser suficiente para proporcionar un diagnóstico preciso y a menudo se usa en combinación con otros métodos en estudios de diagnóstico y pronóstico. En cuanto a los exosomas derivados de tumores, la detección de biomarcadores de glicoproteínas en su superficie depende en gran medida de la especificidad de los anticuerpos. Los exosomas lisados podrían ser alternativas que liberan el contenido no proteico, incluidos los lncRNAs, que son más fáciles de detectar en comparación con las proteínas.

Se ha demostrado que los lncRNAs circulantes constituyen biomarcadores fiables tanto para el diagnóstico como para el pronóstico del cáncer. También se han sugerido como posibles objetivos terapéuticos, en particular debido al hecho de que son transportados en el torrente sanguíneo por exosomas que se sabe que contribuyen a la progresión del cáncer y la metástasis al permitir la comunicación entre las células cancerosas que producen esos exosomas y las células "diana" no cancerosas que pueden ser incitadas a transformarse en nuevas células cancerosas bajo exposición a lncRNAs oncogénicos transmitidos por exosomas. Curiosamente, esos exosomas derivados de tumores (o exosomas TD) parecen mostrar una firma molecular única que difiere de la de los exosomas no cancerosos que potencialmente

proporcionan una ventana de oportunidad para futuras terapias antitumorales con el objetivo de detener la formación de tumores secundarios al dirigirse específicamente a los exosomas de TD. En términos de rendimiento diagnóstico, si bien se puede mejorar mediante la combinación de múltiples lncRNAs, es importante tener en cuenta que la "especificidad" determinada en los estudios se refiere al análisis comparativo de muestras de voluntarios sanos y pacientes con cáncer específico. En este contexto particular, la "especificidad" no describe la capacidad de distinguir un determinado tipo de cáncer de otros tipos de cáncer. Esto es particularmente relevante ya que varios lncRNAs circulantes se han propuesto como biomarcadores potenciales para una gran variedad de cánceres diferentes. Por ejemplo, MALAT-1 podría usarse para diagnosticar cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Del mismo modo, HOTAIR tiene el potencial de detectar tanto el cáncer colorrectal como el cáncer de cuello uterino. LINC00152 podría conducir al diagnóstico tanto de carcinoma hepatocelular como de cáncer gástrico. Se ha demostrado que el lncRNA GIHCG está involucrado en la patogénesis de muchos tipos de cánceres diferentes, incluidos el cáncer de hígado, cervical, gástrico, renal y colorrectal, para el cual puede constituir un biomarcador prometedor. Pvt1 se ha reportado como un biomarcador circulante potencial (solo o en combinación con otros lncRNAs) para al menos cinco tipos diferentes de cánceres, incluyendo RCC (riñón), IPMN (páncreas), HCC (hígado), MLN (piel) y CVC (cuello uterino). UCA1 constituye otro lncRNA con un potencial diagnóstico multicancerígeno significativo, ya que detecta de manera efectiva (solo o en combinación con otros lncRNAs) al menos cinco cánceres distintos como HCC (hígado), GC (estómago), BC (vejiga), CRC (colon) y osteosarcoma (hueso).

El creciente número de estudios sobre lncRNAs circulantes puede eventualmente indicar que todos los lncRNAs circulantes reflejan más de un cáncer y que no existe un biomarcador único para cada tipo o subtipo de cáncer. Especialmente se ha sugerido que los cambios en el nivel de lncRNA en la circulación de los pacientes con cáncer podrían deberse a una respuesta fisiopatológica general del cuerpo a la presencia de tumores y no a las secreciones directas de los propios tumores. Esto representa un argumento fuerte ya que se han detectado niveles significativos de lncRNAs en la sangre de sujetos sanos libres de cáncer. Esto también explicaría por qué a veces hay una falta de correlación entre los niveles circulantes

de lncRNA y los niveles de lncRNA en el tejido canceroso. Por lo tanto, los lncRNAs circulantes pueden reflejar la presencia de tumores en general. En este contexto, es probable que en un futuro próximo se puedan identificar biomarcadores circulantes pancancerígenos. Por otro lado, los hallazgos de estudios recientes sugieren que la detección de un tipo específico de cáncer puede lograrse mediante el uso de biopsia líquida multianálisis y estrategias multimodales, incluida la detección de lncRNA. Por ejemplo, para predecir mejor las asociaciones específicas lncRNA-cáncer, existe un método original denominado DRACA (para "detectar la asociación lncRNA-cáncer"), basado en el análisis de cinco tipos diferentes de características, incluidos lncRNAs, miRNAs, genes, tipos de cáncer y pronóstico de cáncer. La base de datos StarBase v2.0 se utilizó para las relaciones lncRNA-miRNA, lncReg para las interacciones lncRNA-gen, lncRNADisease para las asociaciones lncRNA-cáncer, miRTarbase para las relaciones miRNA-gen, MNDR v2.0 para las relaciones miRNA-cáncer y DisGeNet para las relaciones gen-cáncer. DRACA finalmente superó a otros métodos en la predicción de asociaciones específicas lncRNA-cáncer. En otro estudio se informó que la detección específica del cáncer de próstata se puede realizar mediante el uso de un biosensor dual basado en hibridación electroquímica con amplificación de señal enzimática para la detección de lncRNA PCA3 y ARNm PSA (antígeno prostático específico, no lncRNA). Una ventaja importante de esta técnica en comparación con las pruebas comerciales, es que permite la detección de lncRNA PCA3 en muestras de orina de pacientes con cáncer de próstata sin amplificación previa de ARN.

En general, si bien el estudio de los lncRNAs circulantes aún se encuentra en una etapa temprana, el creciente interés mundial en los lncRNAs y la aparición de nuevas tecnologías para mejorar su detección, especificidad y potencial en aplicaciones clínicas aumenta innegablemente la posibilidad de descubrir algún día biomarcadores fiables basados en la sangre que permitirán la detección temprana y precisa de cualquier tipo de cáncer.

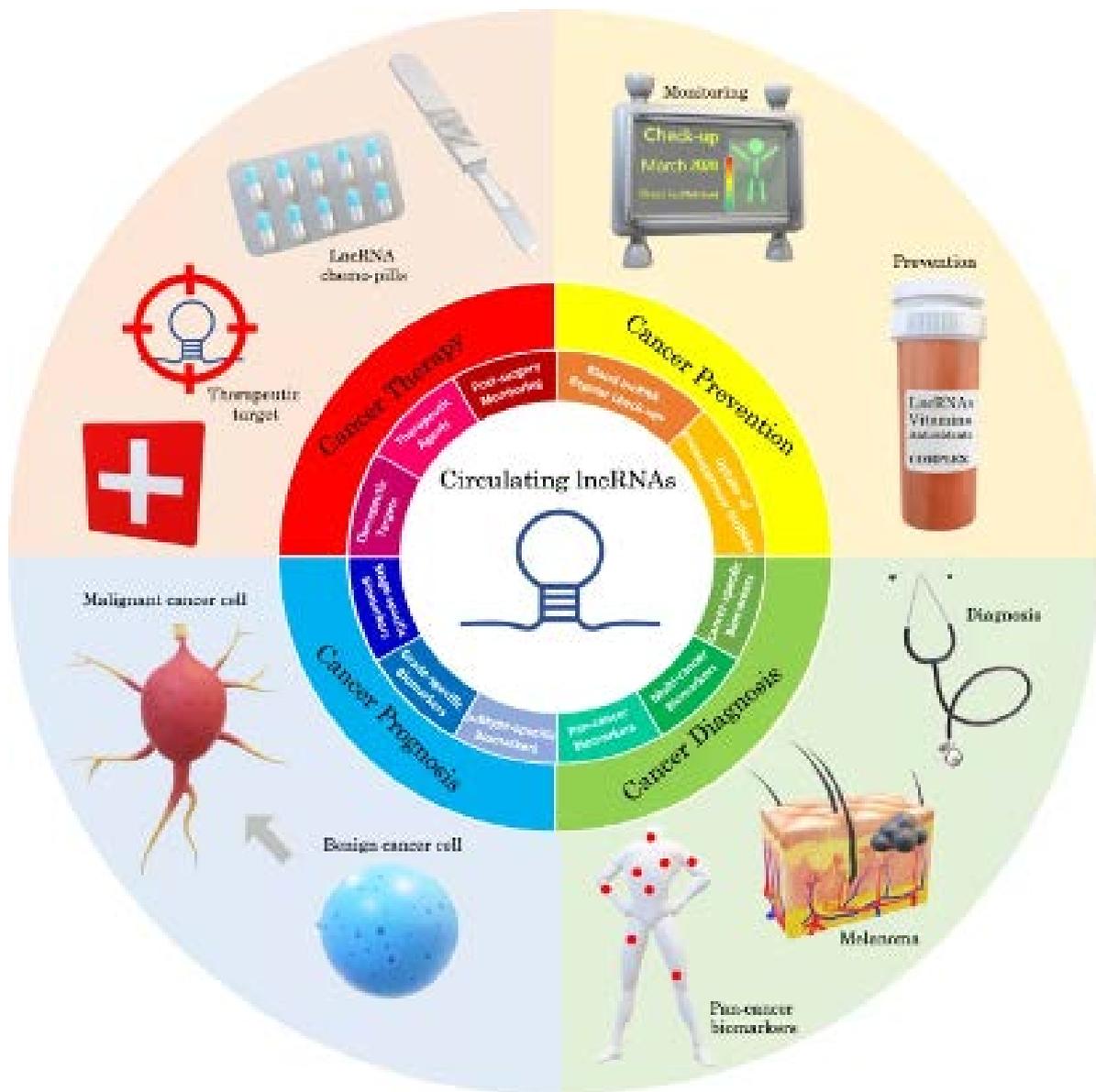
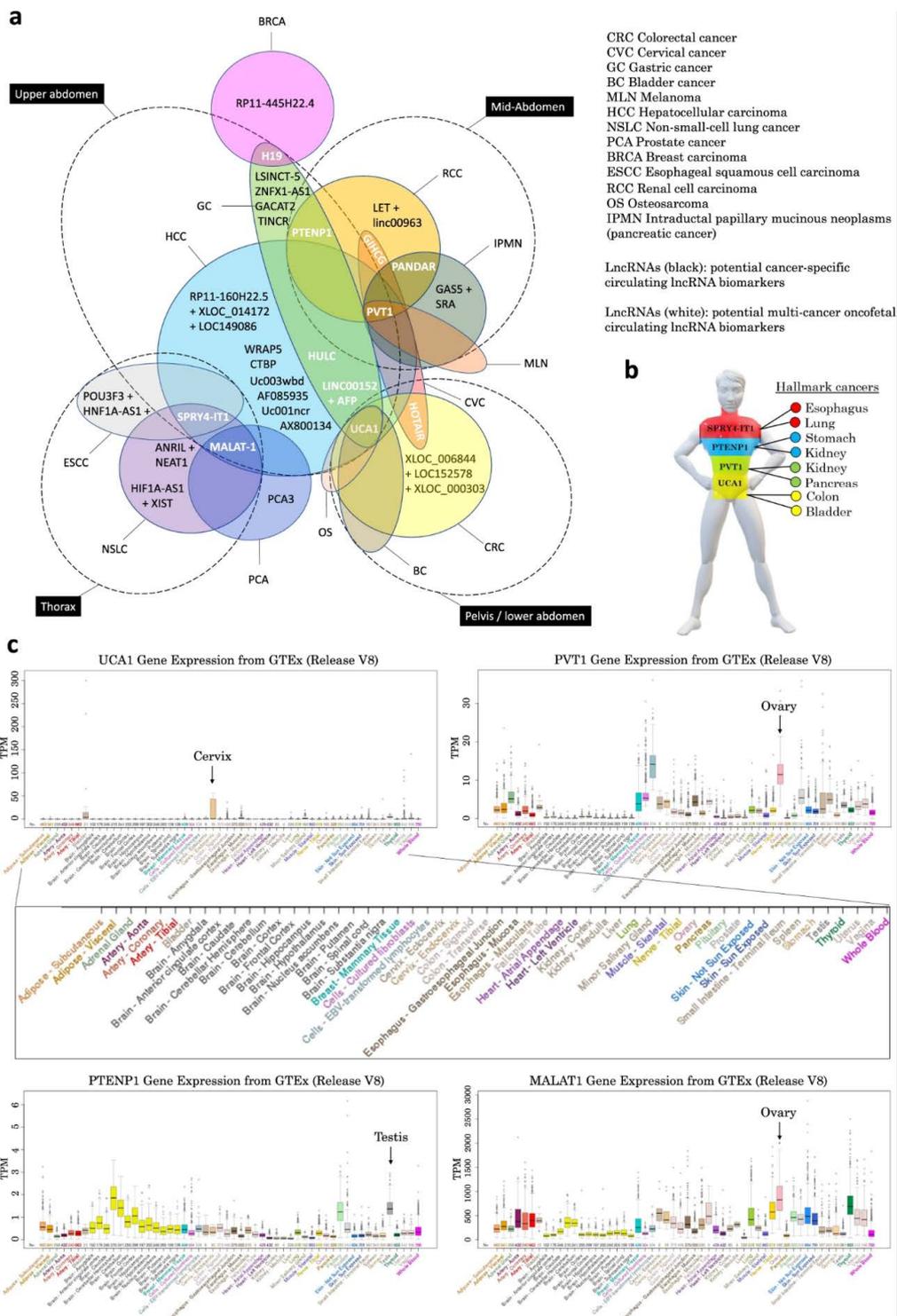
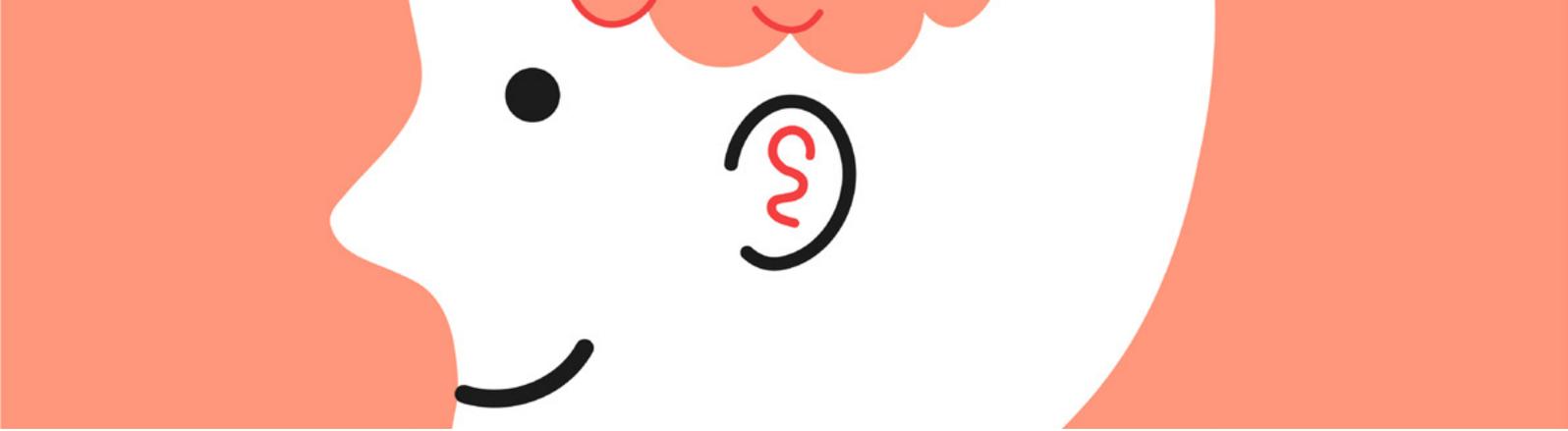


Diagrama que resume el panel completo de posibles aplicaciones clínicas que se pueden derivar del análisis de lncRNAs en sangre.



Biomarcadores lncRNA en sangre específicos de cáncer

Badowski, C., He, B. & Garmire, L.X. Blood-derived lncRNAs as biomarkers for cancer diagnosis: the Good, the Bad and the Beauty. npj Precis. Onc. 6, 40 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00283-7>.



BIOMARCADORES GENÉTICOS PARA TUMORES CEREBRALES EN NIÑOS

El perfil molecular de los tumores infantiles del sistema nervioso central (SNC) es fundamental para el diagnóstico y el tratamiento clínico; sin embargo, el acceso a los tejidos está restringido debido a la ubicación sensible del tumor. **Erin R. Bonner** y el equipo de **Javad Nazarian**, del *Center for Genetic Medicine Research, Children's National Hospital*, en Washington DC, desarrollaron una plataforma de secuenciación profunda dirigida para detectar mutaciones impulsoras del tumor, variaciones en el número de copias y heterogeneidad en el bioma líquido.

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son la principal causa de muerte relacionada con el cáncer infantil. La clasificación molecular del subtipo tumoral es cada vez más importante para el manejo clínico, pero sigue siendo un desafío debido a las ubicaciones neuroanatómicas sensibles y al acceso restringido a los tejidos. Los tumores del SNC, incluido el glioma difuso de la línea media (DMG), presentan heterogeneidad mutacional que puede no ser capturada por biopsia quirúrgica diagnóstica. Además, estos tumores no son susceptibles de repetir biopsias quirúrgicas, por lo que la evolución del genoma tumoral en la progresión de la enfermedad permanece en gran medida inexplorada.

Para abordar la falta de "visibilidad tumoral", los autores norteamericanos desarrollaron un enfoque basado en la PCR de gotas digitales (ddPCR) para detectar mutaciones impulsoras de DMG en el ADN tumoral circulante (ctDNA) de los biofluidos de los pacientes. Sin embargo, este enfoque es adecuado solo para monitorizar un número limitado de

variantes de nucleótido único (por ejemplo, hasta 4 mutaciones multiplexadas), y no es suficiente para detectar alteraciones a mayor escala. Para lograr un perfil integral de mutaciones tumorales en el bioma líquido, validaron una plataforma de secuenciación de próxima generación (NGS) dirigida y disponible comercialmente que cubre un panel de 523 genes asociados al cáncer (TSO500ctDNATM), que abarca todas las principales mutaciones pronósticas y conductoras asociadas con DMG y adaptaron esta plataforma para detectar alteraciones tumorígenas en ctDNA.

La secuenciación profunda de ctDNA revela mutaciones clínicamente relevantes. La secuenciación profunda logró la detección concordante de mutaciones en tejido tumoral pareado y biofluidos. En general, los pares de tumores y LCR mostraron una mayor concordancia que los pares de tumores y plasma/suero. En DMG, la mutación de la histona H3K27M está presente en el 80% de DMGs, afectando más comúnmente a los genes H3-3A (60%) o H3C2 (20%). La mayoría de los pacientes albergaban H3K27M (>90%), confirmado por secuenciación del ADN tumoral. De las nueve mutaciones H3K27M detectadas en el tumor, ocho estaban presentes en LCR y tres en el plasma/suero, para un porcentaje positivo de acuerdo del 89% y el 33%, respectivamente, con los resultados tumorales. En un paciente wildtype para H3 (ID 760), se detectaron cero lecturas de falsos positivos de H3K27M. En conjunto, nuestros resultados demostraron una alta sensibilidad y especificidad de la plataforma para la detección de mutaciones en LCR.

Se detectaron alteraciones en genes como TP53, PPM1D y PTEN en pares de tumores y ctDNA. Para evaluar la utilidad clínica de esta plataforma, los autores se centraron en el LCR recogido en el diagnóstico inicial o durante el curso del tratamiento. En estas muestras vivas de LCR, identificaron varias mutaciones conductoras de tumores, incluidas las mutaciones H3-3A, TP53, PPM1D, ATRX y KRAS, que se confirmaron presentes en tumores pareados. Sorprendentemente, aunque 1549 LCR produjo ADN inconmensurablemente bajo, se detectaron mutaciones oncogénicas incluyendo mutaciones de ganancia de función H3K27M, KRAS y TP53 (44-53% VAF), lo que respalda la utilidad de la plataforma para la detección temprana de mutaciones clínicamente relevantes incluso en casos con una entrada de ADN inicial extremadamente baja.

Captura de la heterogeneidad genómica tumoral en bioma líquido

Se evaluó si el ctDNA era informativo de la heterogeneidad tumoral en comparación con el tejido. Se identificaron mutaciones que incluían delección de PTEN, desplazamiento de marco BCOR y mutación activadora de ACVR1 que estaban ausentes del tumor WES. En otro caso detectaron una mutación activadora de PIK3CA de baja frecuencia, también ausente del tumor pareado WES. Inspeccionaron los datos de WES y encontraron que estas variantes estaban efectivamente presentes en los archivos de secuenciación sin procesar en el subtenso VAF (<10%), por lo tanto, filtradas y no informadas. Las mutaciones descubiertas por los análisis de biomas líquidos pueden representar eventos de baja frecuencia/subclonales, enfatizando aún más la heterogeneidad temporal y espacial y la evolución subclonal del genoma DMG. Esto indica una ventaja potencial de los análisis de ctDNA para descubrir la heterogeneidad genómica del tejido tumoral, incluida la detección de mutaciones subclonales que activan las vías clave de señalización del factor de crecimiento asociado a DMG.

Detección de la variación del número de copias tumorales en ctDNA

Finalmente, se evaluó la viabilidad de la detección de la variación del número de copias tumorales (CNV) en ctDNA. La plataforma demostró ser más informativa para la detección de CNV en comparación con el WES tumoral. En algunos

pacientes, las muestras de LCR y tumores mostraron concordancia en las ganancias de KIT y PDGFRA. Sin embargo, la ganancia de KRAS se detectó exclusivamente en LCR, aunque a una amplificación relativamente modesta, lo que representa un supuesto evento subclonal no capturado por el WES tumoral. En un caso, el paciente también albergaba la mutación activadora de KRAS, lo que sugiere que la ganancia de KRAS puede estar asociada con la activación de un oncogén en este tumor, como se informó en otros cánceres. Además, se detectaron ganancias de MDM4 en ctDNA. En algún paciente, el WES tumoral indicó una ganancia por debajo del umbral, pero similar, de MDM4. Esta ganancia de número de copias, detectada a un nivel similar por secuenciación tumoral y ctDNA, fue confirmada posteriormente por análisis de metilación del ADN tumoral que revelan la amplificación del cromosoma 1q que alberga el *locus* MDM4.

Esta plataforma de secuenciación profunda es mínimamente invasiva y es capaz de detectar y monitorizar mutaciones clínicamente relevantes en el bioma líquido de niños diagnosticados con DMG y otros tumores del SNC, con notable sensibilidad y especificidad en muestras de LCR. Si bien la recolección de LCR para análisis moleculares es rutinaria para niños y adultos jóvenes con ciertos cánceres del SNC (por ejemplo, meduloblastoma y otros tumores embrionarios), el procedimiento actualmente no forma parte del estándar de atención para niños diagnosticados con DMG. Estos hallazgos brindan una oportunidad para que los ensayos clínicos prospectivos incorporen la recolección de LCR y la secuenciación profunda para el perfil molecular de DMG como una alternativa menos invasiva a las biopsias quirúrgicas de tejidos. Aunque la tecnología es cada vez más sensible, se necesitan estudios futuros para mejorar la detección de mutaciones somáticas en plasma/suero. Estos resultados establecen una base para el perfil integral de mutaciones tumorales en ctDNA, mejorando la capacidad de evaluar la heterogeneidad molecular tumoral y la evolución genómica en niños diagnosticados con cáncer del SNC.



ENVEJECIMIENTO DEL METILOMA HUMANO Y DESCARRILAMIENTO DEL GENOMA CON LA EDAD

Con el tiempo, el panorama de metilación del ADN humano acumula daños sustanciales, que se han asociado con una amplia gama de enfermedades relacionadas con la edad, incluidas las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Se han descrito varios cambios en la metilación del ADN relacionados con la edad, incluso a nivel de CpG individuales, como la metilación diferencial y variable, y a nivel de todo el metiloma, incluidas las redes de entropía y correlación. **Kirsten Seale, Steve Horvath, Andrew Teschendorff, Nir Eynon y Sarah Voisin**, del *Institute for Health and Sport (iHeS)*, de la *Victoria University*, en Melbourne, Australia, revisaron estos cambios en el metiloma del envejecimiento, así como las herramientas estadísticas que se pueden utilizar para cuantificarlos. Los autores australianos detallan la evidencia que vincula la metilación del ADN con los fenotipos del envejecimiento y las estrategias de longevidad destinadas a alterar tanto los patrones de metilación del ADN como la maquinaria para prolongar la salud y la vida útil, analizan las teorías sobre las causas mecanicistas del envejecimiento epigenético.

El rápido envejecimiento de la población mundial se ha convertido en uno de los mayores desafíos de la sociedad. Para 2050, se proyecta que en muchas partes del mundo el 25% de la población tendrá >65 años; sin embargo, los aumentos constantes en la esperanza de vida no son concomitantes con un aumento equivalente en la vida útil (vida libre de enfermedades y saludable). En cambio, el envejecimiento de la población presenta tasas de morbilidad crecientes y una disminución de la

calidad de vida, lo que conlleva costes sociales y económicos.

El envejecimiento es la disminución de la capacidad funcional dependiente del tiempo a lo largo de la vida, caracterizada por la acumulación de daño molecular resultante de una disminución de la capacidad de reparación de daños. Dicho daño incluye cambios que perjudican la estructura y función de todos los tejidos a lo largo del tiempo cronológico (envejecimiento primario), así como cambios perjudiciales que se ven agravados por perturbaciones ambientales y enfermedades (envejecimiento secundario). Las teorías del envejecimiento se pueden agrupar en dos escuelas principales de pensamiento. Una teoría es que el envejecimiento es un proceso estrechamente regulado y programado, cuyas consecuencias patológicas son una extensión de los procesos biológicos normales, como el crecimiento y el desarrollo. La segunda teoría postula que el envejecimiento es una consecuencia del daño acumulado de por vida y los errores estocásticos que eventualmente perjudican la capacidad de mantenimiento de los tejidos. En cualquier caso, se plantea la hipótesis de que el deterioro puntual asociado con el envejecimiento está respaldado por un conjunto común de defectos celulares y moleculares, considerados los "sellos distintivos del envejecimiento", que pueden agruparse en tres categorías, a saber, las principales características que causan el daño; las características antagónicas que compensan el daño primario inducido por la característica; y las señas de identidad integradoras responsables de los fenotipos del envejecimiento, que

surgen cuando la acumulación de daños causados por las señas de identidad primaria y antagónica ya no puede ser compensada. Las alteraciones del epigenoma se consideran características primarias del envejecimiento.

El epigenoma es un sistema de mantenimiento dinámico que opera a través de una serie de modificaciones químicas que controlan la organización de la cromatina y regulan la actividad génica sin alterar la secuencia de ADN. La marca epigenética mejor caracterizada es la metilación del ADN (DNAm), que es la unión covalente de un grupo metilo al quinto carbono de un residuo de citosina (5-metilcitosina (5mC)). En los mamíferos, la DNAm suele producirse en dinucleótidos de citosina-guanina (CpGs) y desempeña distintas funciones en diferentes regiones genómicas. Los patrones de DNAm (el "metiloma") se establecen temprano durante el desarrollo embrionario y se mantienen a través de divisiones celulares para preservar la identidad celular. Como tal, el metiloma difiere fuertemente entre los tipos de células dentro del mismo tejido y entre los tejidos. Además, a lo largo de la vida útil, la DNAm puede ser añadido por las ADN metiltransferasas (DNMTs) o eliminado por diez-once enzimas de translocación (TET) y, debido a que el metiloma opera en la interfaz entre el genoma y el medio ambiente, puede "cambiar" en respuesta a estímulos ambientales, como el ejercicio, la dieta, el tabaquismo o los contaminantes. Además, la integridad del metiloma está estrechamente asociada con un envejecimiento saludable, con patrones alterados de DNAm asociados con una amplia gama de enfermedades relacionadas con la edad, incluida la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer.

A pesar de nuestra comprensión actual del metiloma envejecido, varias cuestiones críticas siguen sin resolverse. De hecho, no está claro qué diferencias en la DNAm están asociadas con el envejecimiento primario y secundario, si el metiloma envejece de manera diferente en diferentes tejidos y qué mecanismos biológicos sustentan los cambios en la DNAm a lo largo de la vida.

El envejecimiento del metiloma humano

Nuestra comprensión de los cambios de DNAm que se acumulan a lo largo del tiempo está limitada por los métodos estadísticos y computacionales utilizados para cuantificar estos cambios. Dos enfoques comunes para cuantificar los cambios de

DNAm relacionados con la edad son buscar sitios de CpG que muestren diferencias en los niveles promedio de DNAm o en la varianza de DNAm entre individuos más jóvenes y mayores. Aunque estos enfoques son ampliamente utilizados, son mediciones unidimensionales que se centran únicamente en CpG individuales, en lugar de múltiples. Los cambios a nivel de metiloma completo también se pueden cuantificar mediante mediciones individuales, como la entropía, o cambios en los niveles coordinados de DNAm en múltiples CpG, como las redes de correlación.

Los primeros estudios que investigaron los cambios globales en la DNAm, utilizando diversas técnicas de cromatografía, mostraron que una pérdida global de DNAm ocurre con la edad en ciertos tejidos humanos y roedores. Sin embargo, estudios posteriores que utilizaron tecnologías avanzadas de secuenciación, como la secuenciación de bisulfito del genoma completo, informaron de evidencias contradictorias. Mientras que se ha observado una disminución global de la DNAm con el envejecimiento en células T humanas, estudios en otros tipos de células humanas (por ejemplo, en células del cerebro, epidermis, músculo, corazón e hígado) y tejidos de roedores (por ejemplo, en hígado e hipocampo) no han observado cambios notables en los niveles globales de DNAm durante el envejecimiento. Estas discrepancias sugieren que el efecto general de la DNAm global podría depender de los métodos de investigación utilizados, que involucran técnicas de detección muy diferentes, o del tejido específico de interés.

Los avances tecnológicos, como los microarrays, la secuenciación de bisulfito de representación reducida y la secuenciación de bisulfito del genoma completo, han impulsado desde entonces el desarrollo de estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS), que han revelado cambios predecibles y consistentes en DNAm en sitios específicos de CpG (denominados posiciones diferencialmente metiladas (DMP)) a lo largo de la vida. Los DMP exhiben un "cambio" en su nivel medio de metilación a medida que los seres humanos envejecen, con la DNAm aumentando (hipermetilación) o disminuyendo (hipometilación) en el sitio CpG. Los DMP relacionados con la edad se pueden identificar con modelos lineales, implementados en paquetes como limma. La metilación diferencial también puede ocurrir en toda una región genómica, ya que los sitios de CpG dentro de ~500 pb suelen estar altamente correlacionados; estas regiones forman cambios

relacionados con la edad en los niveles medios de DNAm en múltiples CpG contiguas, y se denominan regiones diferencialmente metiladas (DMR). Varios algoritmos estadísticos pueden detectar DMR, como DMRcate, bumpHunter, comb-p, blockFinder y Probe Lasso. Dado que los DMP y los DMR están estrechamente correlacionados con la edad cronológica, estos sitios capturan los cambios asociados a la edad en DNAm a lo largo de la vida.

Relojes epigenéticos predictores de la edad

Se han utilizado subconjuntos de DMP para construir "relojes epigenéticos" multi-tisulares y específicos de tejidos capaces de predecir la edad cronológica de una muestra con alta precisión. Los primeros relojes epigenéticos, incluyendo el reloj de saliva de **Bocklandt et al.**, el reloj de sangre total de **Hannum et al.** y el reloj de tejido panorámico de Horvath, se desarrollaron utilizando un algoritmo de aprendizaje automático entrenado para predecir la edad cronológica. Al destilar computacionalmente los DMP generalizados compartidos por los individuos a lo largo de la vida, estos algoritmos pueden seleccionar con precisión varios sitios CpG que predicen la edad cronológica, un parámetro conocido como "edad de DNAm" o "edad epigenética". La mayoría de los relojes epigenéticos se construyen utilizando el algoritmo de regresión neta elástica. Por lo general, la edad cronológica (o una versión transformada de la edad o el riesgo de mortalidad) se retrocede en un conjunto de sitios CpG y el algoritmo selecciona los CpGs más informativos de un grupo de decenas de miles de sitios potenciales para hacer una predicción de edad.

Se han desarrollado multitud de relojes epigenéticos especializados, incluyendo relojes específicos de tejidos, relojes para diferentes especies animales e incluso relojes multilocativos y multispecie. Por ejemplo, un reloj epigenético multitisular captura los cambios de DNAm que son intrínsecos al metiloma envejecido, reflejados por patrones de DNAm relacionados con la edad que se observan consistentemente en muchos tejidos y tipos de células. Por el contrario, los relojes específicos de los tejidos capturan los cambios intrínsecos, así como los cambios extrínsecos o dentro del ADN del tejido, incluidos los que reflejan los cambios relacionados con la edad en la composición de tejidos o células. En el último año, se introdujo un nuevo marco estadístico para perfilar la edad epigenética a la resolución unicelular, 'scAge',

que proporciona nuevos conocimientos sobre la heterogeneidad en el envejecimiento epigenético de tipos celulares individuales.

A pesar de la capacidad de los relojes epigenéticos para predecir la edad cronológica, es importante recordar que cada reloj es simplemente un predictor de edad multivariante generado a partir de un subconjunto de CpG y no captura todo el metiloma de envejecimiento. De hecho, los sitios específicos de CpG seleccionados por diferentes relojes a menudo no se superponen y diferentes relojes epigenéticos capturan diferentes señales biológicas. Como tal, el concepto de reloj no debe confundirse con las firmas de metilación global del envejecimiento.

Aumento de la varianza de DNAm

Algunos sitios de CpG exhiben una mayor variabilidad en DNAm con la edad y se conocen como posiciones metiladas variablemente asociadas a la edad (VMPs). Este fenómeno de "deriva epigenética" en el envejecimiento se identificó por primera vez en estudios de gemelos, que encontraron que los metilomas de los gemelos monocigóticos divergen a medida que envejecen. Por lo tanto, las VMP capturan los cambios estocásticos en DNAm que se acumulan con la edad y son impulsados en gran medida por las diferencias en la exposición a factores ambientales que se acumulan a lo largo de la vida útil. A diferencia de los DMPs, las VMPs no muestran necesariamente cambios en su DNAm medio a lo largo del tiempo, sino que, en cambio, muestran aumentos en la varianza de DNAm, como resultado de cambios aberrantes e impredecibles (es decir, divergencia de la media). Aunque existe cierta superposición entre DMP y VMP, caracterizada por sitios CpG que muestran tanto un cambio en la DNAm medio como una varianza con la edad, una proporción notable de VMPs son independientes de los cambios diferenciales de DNAm y representan su propia clase de cambios DNAm relacionados con la edad. Curiosamente, aunque la abrumadora mayoría de VMPs aumentan en varianza a lo largo de la vida, una pequeña proporción de VMPs disminuye en varianza con la edad, con una tendencia a acercarse a estados completamente metilados o no metilados (una fracción de metilación de 0 o 100%). No obstante, no podemos descartar la posibilidad de que la variabilidad se relacione con diferencias en las tecnologías, que pueden mostrar más errores en los niveles intermedios de DNAm

(niveles de DNAm cercanos al 50%).

Se han utilizado diversas pruebas estadísticas para identificar VMPs, todas las cuales detectan VMPs heterocedásticas (es decir, cambio en la varianza). Por ejemplo, para probar la heterocedasticidad en DNAm con la edad como variable continua, se puede utilizar la prueba de Breusch-Pagan o la prueba de White. Para probar la heterocedasticidad en DNAm entre grupos discretos (por ejemplo, entre recién nacidos y centenarios), se puede emplear la prueba de Bartlett, la prueba de Levene o la prueba de Brown-Forsythe. El paquete RDiffVar ha sido desarrollado para detectar VMP en datos de microarrays modelados a partir de la prueba de Levene. Las regiones metiladas de forma variable (VMRs), que son regiones genómicas de CpG que muestran DNAm variable, se pueden detectar utilizando paquetes como DMRcate. Por lo tanto, a diferencia de los DMP, las VMPs divergen cada vez más de la edad cronológica y, por lo tanto, pueden capturar la variación interindividual en DNAm que ocurre con la edad.

Aumento de la entropía DNAm

Aunque la DNAm es de naturaleza binaria, la fracción DNAm de un sitio CpG particular a menudo se mide sobre una población de células y se representa como un gradiente (de 0 a 100%). En el genoma de los mamíferos, los sitios CpG están altamente metilados o no metilados, con pocos sitios que muestran niveles intermedios de metilación. Sin embargo, en muchos sitios de CpG, los niveles de metilación cambian con el tiempo de estados de metilación alta o baja a una fracción intermedia de ~50%, lo que representa un "suavizado" del paisaje epigenético. Los sitios de CpG que son hipermetilados o hipometilados en la juventud se vuelven menos ordenados y predecibles a edades más avanzadas. Por lo tanto, el envejecimiento se asocia con una reducción de la rigurosidad de los sistemas de mantenimiento epigenético, donde pequeñas perturbaciones en sitios individuales de CpG (es decir, en DMP y VMP) resultan acumulativamente en la incapacidad de mantener patrones juveniles de DNAm durante toda la vida útil. Esta observación ha sido descrita como "caos epigenético", o pérdida de información, que aumenta con la edad.

Los estudios en sangre han cuantificado estos cambios en el ADN en todo el metiloma como una sola medida de "entropía" o trastorno de

metilación. La entropía es un concepto científico, así como una medida cuantificable de aleatoriedad, incertidumbre o desorden. La información puede estar sujeta a entropía, como la introducida por primera vez por Claude Shannon en 1948 como "entropía de Shannon" o "entropía de información", que mide la cantidad de información en una variable dada, como un conjunto de sitios CpG. La entropía es baja si es fácil predecir la información almacenada en una variable dada, porque hay menos sorpresa o incertidumbre. La entropía aumenta si un parámetro es difícil de predecir, ya que adquiere muchos valores posibles, y por lo tanto hay más incertidumbre con un número creciente de posibles resultados.

Por lo tanto, en una sola medida, la entropía de Shannon puede estimar la cantidad de información dentro de un conjunto de sitios CpG y cuantificar la acumulación total de cambios diferenciales relacionados con la edad en DNAm en todos los sitios CpG. Un aumento de la entropía de Shannon con la edad implica que el metiloma envejecido cambia a un estado epigenético de alto desorden (es decir, tiende a una fracción de metilación del 50%), mostrando un aumento del "caos" o pérdida de información a lo largo del tiempo. La entropía de Shannon se mide utilizando una fórmula de probabilidad, que se ha adaptado para manejar datos de DNAm.

Nuestra comprensión actual de la entropía epigenética y la edad se deriva en gran medida de los estudios en sangre. Teniendo en cuenta que los tejidos envejecen a diferentes velocidades, las investigaciones futuras deben explorar si estas diferencias específicas de los tejidos están respaldadas por diferentes tasas de descomposición entrópica. Además, nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes a la entropía se limita a estudios sobre tejido a granel, en lugar de células individuales. A medida que las heterogeneidades de célula a célula aumentan con la edad, es plausible que los aumentos en la entropía medidos a nivel tisular puedan simplemente reflejar la variabilidad del DNAm entre células individuales. De hecho, los enfoques novedosos para estimar la edad epigenética de las células individuales sugieren que los tipos de células individuales no envejecen al mismo ritmo. Por lo tanto, la medición de la entropía a la resolución de una sola célula podría revelar una dinámica de entropía interesante en comparación con los análisis de tejido completo, como si las células que exhiben una tasa de envejecimiento epigenético reducida tienen una tasa más lenta de

desintegración entrópica.

Redes de correlación

La identificación de DMPs y VMPs proporciona información valiosa sobre el cambio de los patrones de DNAm con la edad en los CpG individuales. Sin embargo, el metiloma forma una compleja red de sitios CpG coordinados que muestran un estado de metilación similar (es decir, están cometilados). La co-metilación de CpG puede tener una explicación física, ya que los CpG tienden a influir en el estado de metilación de otros CpG cercanas, debido a la presencia de enzimas DNMT y TET que mantienen la dinámica de co-metilación y el estado epigenético durante las divisiones celulares. También existen relaciones de co-metilación de largo alcance, ya que los CpG distales pueden ser llevadas a la proximidad espacial al plegarse la cromatina. Tanto las correlaciones CpG locales como de largo alcance reflejan la arquitectura tridimensional del ADN, y tales patrones coordinados de DNAm desempeñan un papel importante en la regulación de las actividades celulares. Como tal, la co-metilación entre CpG individuales puede reflejar qué vías biológicas están activas y, por lo tanto, regular las funciones celulares, ya que la actividad de estas vías depende de la activación coordinada y el silenciamiento de múltiples genes.

Por lo tanto, el análisis de DNAm puede beneficiarse de la adopción de un enfoque de "biología de sistemas" que abarque la interconexión de todo el metiloma. El análisis de red de correlación ponderada, también conocido como análisis de red de correlación génica ponderada (WGCNA), se ha utilizado para identificar grupos de sitios (módulos) de CpG co-metilados que están asociados con el envejecimiento en humanos, tanto en tejidos individuales, como la saliva, o en tejidos como el cerebro y la sangre. WGCNA construye redes de co-metilación midiendo las correlaciones por pares entre los sitios CpG y luego transformando esta correlación en una medida de proximidad (es decir, interconexión de red). Los CpG altamente interconectados se agrupan en módulos que normalmente contienen cientos o miles de CpG. Para representar el perfil de una muestra en cada uno de estos módulos, los niveles de DNAm en los CpG contenidos dentro de cada módulo se "resumen" utilizando una técnica de reducción de datos como la descomposición de valores singulares (SVD). Para un módulo dado, el perfil de cada muestra se representa mediante el módulo eigengen, que

representa un "resumen" de los niveles de DNAm en los CpG dentro de ese módulo. La pertenencia al módulo, que se mide por la correlación entre un CpG y el módulo eigengen, determina la conectividad de los CpG en el módulo. Los CpG con alta membresía de módulo se consideran genes 'hub' altamente conectados. Los módulos que están presentes en múltiples conjuntos de datos representan relaciones CpG comunes y robustas que reflejan la verdadera biología subyacente y no el ruido técnico. Estos datos se pueden utilizar para determinar si las personas mayores muestran patrones distintos de DNAm en esos módulos (es decir, en CpG altamente correlacionados) y qué vías biológicas reflejan estos módulos.

Los cambios coordinados en la DNAm también pueden dar lugar a la unión diferencial factor de transcripción-ADN durante el envejecimiento, debido a la alteración de la DNAm en los sitios de unión al factor de transcripción que compromete la unión de los factores de transcripción.

Cambios en DNAm como seña de identidad del envejecimiento

A pesar de las tasas idénticas de envejecimiento cronológico, existen marcadas disparidades en las tasas individuales de envejecimiento biológico. Como tal, la edad biológica representa el estado funcional de los tejidos corporales y del organismo en su conjunto, así como el riesgo de enfermedad y discapacidad asociado a la edad, todos los cuales están influenciados por factores intrínsecos (por ejemplo, sexo y genética) y la exposición acumulativa de por vida a estímulos ambientales.

Cambios relacionados con la edad en el ADN y la enfermedad. Se han observado patrones alterados de DNAm, en comparación con individuos sanos, para muchas enfermedades relacionadas con la edad. Se observan cambios en la DNAm en los ventrículos izquierdos y en la sangre de los pacientes con ECV. Los individuos con aterosclerosis muestran patrones aberrantes de DNAm en la sangre (por ejemplo, monocitos) y en las células del músculo liso endotelial y vascular (por ejemplo, aorta y arterias). Los cambios en los patrones de DNAm en sangre se asocian con hipertensión y se sugiere que están relacionados con alteraciones de la presión arterial. También se observan cambios en la DNAm en islotes adiposos, hepáticos y pancreáticos en individuos con diabetes tipo 2 (DT2). Existen cambios de DNAm

en el cartílago en individuos con artrosis y en hueso en individuos con osteoporosis y artrosis. Se han reportado cambios en la DNAm en múltiples regiones cerebrales en individuos con enfermedad de Alzheimer y es probable que desempeñen un papel funcional en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Los cambios de DNAm en el epitelio del cristalino pueden causar alteraciones en la expresión génica que se asocian con el desarrollo de cataratas. Además, la DNAm aberrante es una característica en múltiples tipos de cáncer.

Muchos DMP asociados a la edad se superponen con los cambios en la DNAm que se asocian con la enfermedad, como en la enfermedad de Alzheimer, T2D y cáncer. También se ha sugerido un posible papel causal de DNAm asociado a la edad en la patogénesis del cáncer de endometrio. La aceleración epigenética de la edad (es decir, la diferencia entre la edad cronológica y la edad epigenética estimada por los relojes epigenéticos) se asocia con la enfermedad de Alzheimer, demencia, presión arterial, cáncer, ECV, fragilidad, insulina, osteoartritis y enfermedad de Parkinson. Del mismo modo, se han reportado VMP asociados a la edad en cáncer. La mayor entropía se ha asociado con leucemia linfocítica crónica, un cáncer que afecta a las personas mayores. Además, un módulo de cometilación relacionado con la edad presente en la sangre y el tejido cerebral contiene CpG asociados con la enfermedad de Alzheimer temprana. Teniendo en cuenta la importancia de la integridad del metiloma para la salud, es plausible que los fenotipos del envejecimiento sean las consecuencias posteriores de los patrones de DNAm alterados.

Los mecanismos precisos por los cuales los DMPs y los VMPs contribuyen al envejecimiento no están bien definidos. Dos individuos con edades cronológicas idénticas (y por lo tanto patrones similares en DMP) pueden mostrar patrones divergentes en VMP; estos patrones divergentes podrían reflejar la introducción de ruido adicional en regiones genómicas clave que se desregulan naturalmente con la edad. Como tal, la identificación de los DMP podría identificar sitios, genes y vías relacionadas con el envejecimiento primario, mientras que los VMP podrían identificar aquellos relacionados con el envejecimiento secundario. Si esto es cierto, la estocasticidad introducida por los VMP podría reflejar mosaicismos en células y tejidos envejecidos, reflejando la variación interindividual en el riesgo de enfermedad, además de los cambios relacionados con la edad que más o menos rastrean

la edad cronológica. En apoyo de esta hipótesis, la heterogeneidad epigenética asociada a la edad (o "caos epigenético") se asocia con un aumento del ruido de expresión génica relacionado con la edad (por ejemplo, variación transcripcional durante el envejecimiento). Además, existe una relación discernible entre los VMP y la expresión génica, es decir, los VMP se asocian con la expresión de genes en trans.

La heterogeneidad en el envejecimiento biológico y, por lo tanto, el riesgo de enfermedad asociado a la edad, se refleja a nivel epigenético. Un individuo cuya edad biológica se desvía de su edad cronológica, debido a influencias ambientales positivas (por ejemplo, ejercicio o dieta saludable) o negativas (por ejemplo, contaminación), podría mostrar patrones de VMP que se asemejan más al metiloma de un individuo más joven o mayor, respectivamente. Mientras que el envejecimiento primario y secundario se consideran dos procesos distintos a nivel de DNAm, la superposición que existe entre DMP y VMP podría reflejar procesos biológicos que forman parte del envejecimiento primario normal y que son susceptibles a cambios secundarios erróneos. Como tal, estos procesos pueden no ser completamente independientes entre sí. La evidencia para apoyar esta hipótesis se deriva del vínculo entre la variabilidad del DNAm asociada a la edad y el cáncer, por el cual los VMP que experimentan cambios asociados a la edad se superponen con los VMP en el tejido sano que desarrollará cáncer. El envejecimiento y el cáncer podrían compartir un origen común, lo que sugiere un papel causal del DNAm en el inicio del cáncer que podría extenderse a otras enfermedades, como sugiere la correlación entre la variabilidad de DNAm y la predisposición a la diabetes tipo 1.

A pesar de los numerosos estudios que relacionan el envejecimiento con cambios generalizados en el metiloma, algunos estudios que investigan las asociaciones de la DNAm con enfermedades relacionadas con la edad no han arrojado resultados similares, identificando solo un puñado de CpG relacionadas con la enfermedad. Una posibilidad es que los tejidos afectados por la enfermedad (por ejemplo, los islotes pancreáticos y el corazón) a menudo son difíciles de obtener en grandes cantidades de muestras, y la sangre podría no servir como un sustituto útil. La heterogeneidad de tipo celular que no se tiene en cuenta también podría oscurecer los hallazgos.

La falta de causalidad es otro desafío importante en la interpretación de los estudios de DNAm. La relación entre DNAm y expresión génica es compleja y mejorar nuestro conocimiento de cómo funciona el DNAm en diferentes contextos genómicos es necesario para interpretar con precisión cómo estos cambios de DNAm afectan al envejecimiento y la enfermedad. Las variables de confusión, incluyendo la heterogeneidad de tipo celular, la variación genética y la causalidad inversa (es decir, donde la DNAm es una consecuencia, en lugar de una causa, de un fenotipo dado), pueden desafiar la comprensión de las alteraciones de la DNAm. Mientras que la inferencia causal se puede mejorar utilizando multi-ómicas, pocos conjuntos de datos de DNAm con expresión génica coincidente y otros datos ómicos están disponibles. Además, los estudios funcionales no son sencillos, ya que los cambios de DNAm que surgen durante el envejecimiento se extienden por todo el metiloma. Por lo tanto, es difícil determinar si los cambios de DNAm en un solo *locus* o en múltiples *loci* causan un fenotipo en particular.

Intervenciones que promueven la longevidad

Si las alteraciones acumuladas en el metiloma tienen un papel causal en la disminución relacionada con la edad, entonces tales cambios deberían, en teoría, aliviarse o revertirse mediante intervenciones que promuevan la longevidad. Este concepto subyace a ciertas estrategias de rejuvenecimiento dietético, farmacológico y epigenético.

Restricción dietética. La restricción dietética implica limitar la cantidad o el momento de la ingesta de alimentos. La restricción calórica es la reducción a largo plazo de calorías por debajo de los requisitos estándar sin incurrir en malnutrición, y es una estrategia bien conocida para mejorar la longevidad. En los seres humanos, la restricción calórica reduce el riesgo de enfermedades asociadas a la edad, como la diabetes tipo 2, el cáncer y las ECV, y extiende tanto la duración de la salud como la esperanza de vida en los mamíferos. El ayuno intermitente, o alimentación restringida en el tiempo, también parece promover un envejecimiento saludable. Debido a que la restricción calórica y el ayuno a menudo se combinan durante las estrategias de restricción dietética, las intervenciones futuras, particularmente en humanos, deben explorar cuál es necesario para obtener beneficios.

Varios estudios en animales roedores y en monos han investigado el efecto de la restricción calórica sobre las firmas de DNAm del envejecimiento, informando que la restricción calórica desplaza el metiloma a un perfil más joven al atenuar las alteraciones de DNAm relacionadas con la edad en varios tejidos, como la sangre, el hígado, el riñón y el hipocampo. Por ejemplo, un estudio en tejido hepático de ratones hembra informó que la restricción calórica aumentó la metilación en las DMPs que generalmente se hipometilan con la edad y disminuyó la metilación en las DMPs que generalmente se hipermetilan con la edad. Otro estudio en monos y ratones informó que la restricción calórica contrarresta la deriva epigenética en la sangre, cambiando los patrones de metilación de ratones y monos mayores con restricción calórica para parecerse a sus contrapartes más jóvenes. Además, la restricción calórica desacelera el envejecimiento epigenético al afectar directamente a los cambios de DNAm que sustentan el reloj epigenético. Las redes de cometilación que exploran los efectos de la restricción calórica en los módulos de envejecimiento conservados en múltiples especies y tejidos también han informado que la restricción calórica conduce a cambios de DNAm en la dirección opuesta a la edad (por ejemplo, los CpG dentro de un módulo que se hipermetilan con la edad exhiben una disminución en DNAm después de la restricción calórica).

Aunque la evidencia descrita anteriormente es limitada, sugiere que la restricción calórica promueve la longevidad, al menos en parte, al ralentizar los cambios epigenéticos asociados con el envejecimiento primario. Sin embargo, se necesitan datos sobre la restricción calórica y la longevidad en humanos para confirmar esta hipótesis. Se requiere más investigación para determinar si la influencia de la restricción calórica en la DNAm es el factor causal que sustenta la duración de la salud y las propiedades de extensión de la vida útil de la restricción dietética. Hasta ahora, ningún estudio ha examinado la influencia de la restricción dietética en las firmas de DNAm relacionadas con la edad en humanos.

Medicamentos para la longevidad. Los medicamentos para la longevidad con la promesa de retrasar el envejecimiento, y su influencia en las características del envejecimiento, todavía están por estudiar con suficiente rigor. Algunos medicamentos sí han demostrado que actúan directamente sobre el metiloma y/o su maquinaria.

La **rapamicina** es un compuesto que prolonga la vida útil e inhibe el objetivo mamífero del complejo de rapamicina 1 (mTORC1), un regulador maestro del metabolismo y el crecimiento celular. En ratones, la represión de mTORC1 con rapamicina ralentiza el envejecimiento al extender la vida útil y la duración de la salud al proteger contra enfermedades relacionadas con la edad, como la enfermedad de Alzheimer, cáncer y T2D. Sin embargo, un estudio en ratones informó que, aunque la rapamicina protege contra muchos rasgos del envejecimiento, algunos fenotipos de envejecimiento permanecieron inalterados o empeoraron después del tratamiento con rapamicina. Además, no todos los tejidos responden por igual al tratamiento con rapamicina, y existen diferencias específicas para cada especie. En perros, la rapamicina mejoró varios parámetros de salud, incluida la función cardíaca, pero en primates no humanos, el tratamiento con rapamicina a largo plazo tuvo pocas consecuencias metabólicas en el tejido adiposo o hepático. Cabe destacar que, en humanos, la rapamicina parece tener propiedades geroprotectoras, como la capacidad de mejorar la función inmune en personas mayores. A nivel epigenético, la rapamicina ralentiza el envejecimiento epigenético de los queratinocitos humanos en cultivo e, *in vivo*, los cambios de DNAm asociados a la edad se suprimen en los hígados de ratón tras el tratamiento con rapamicina. Sin embargo, la rapamicina no tiene ningún efecto aparente sobre la edad epigenética de los titís según un reloj epigenético específico del tití, posiblemente debido a diferencias relacionadas con los tejidos. Curiosamente, la rapamicina parece ser menos eficaz para proteger contra el envejecimiento que la restricción calórica, lo que sugiere que la restricción calórica y la rapamicina operan a través de mecanismos independientes para retrasar el envejecimiento epigenético.

La **metformina** es un fármaco ampliamente utilizado para tratar la DT2 que se sabe que se dirige a varias vías clave de detección de nutrientes, como la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y mTORC1. La metformina también parece proteger contra fenotipos del envejecimiento, como el cáncer y la inflamación. Los estudios en animales apoyan la metformina como un fármaco prometedor para prolongar la duración de la salud y la vida útil. El ensayo *Targeting Ageing with Metformin* (ensayo TAME) se ha iniciado para investigar el efecto de la metformina en el retraso de las enfermedades relacionadas con la edad en humanos. Mostrando cierta promesa, un estudio en humanos informó que un cóctel de medicamentos,

incluyendo hormona de crecimiento, metformina y dehidroepiandrosterona (DHEA), revirtió el envejecimiento epigenético en el tejido del timo y aumentó la esperanza de vida humana prevista en aproximadamente 2 años, según lo medido por el reloj GrimAge. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra y la falta de un grupo de control adecuado. También es difícil separar el efecto de cada medicamento por sí solo. La evidencia preliminar de otro estudio pequeño informó que la metformina retrasa el envejecimiento epigenético de la sangre periférica en pacientes con T2D.

La **nicotinamida adenina dinucleótido** (NAD⁺) desempeña un papel central en el metabolismo, actuando como una coenzima esencial para las reacciones redox. En humanos, se ha demostrado que los niveles de NAD⁺ disminuyen con la edad en la piel, cerebro, hígado y sangre. Indicando un papel causal de la disminución de NAD⁺ en el envejecimiento, la suplementación dietética con nicotinamida ribósido (NR) y mononucleótido de nicotinamida (NMN), dos moléculas precursoras de NAD⁺, puede mejorar las enfermedades asociadas a la edad y extender la vida útil saludable. Aunque los mecanismos de estos efectos no se comprenden completamente, es probable que sea relevante que NAD⁺ sirva como cofactor para varias enzimas dependientes de NAD⁺ que coordinan modificaciones epigenéticas, como sirtuinas, CD38 y poli(ADP-ribosa) polimerasas (PARP). Por ejemplo, NAD⁺ es necesario para la actividad de reguladores epigenéticos, como la sirtuina 1 (SIRT1), y una disminución de NAD⁺ provoca cambios en las modificaciones de histonas, alterando la estructura de la cromatina y la expresión génica. Además, SIRT1 afecta a la DNAm en regiones que se alteran específicamente con la edad. Hasta ahora, ningún estudio hasta la fecha ha explorado la influencia de los potenciadores de NAD⁺ en las firmas globales de DNAm del envejecimiento.

α-Cetoglutarato (α-KG) es un metabolito clave en el ciclo de Krebs, pero también ayuda en la desmetilación como cofactor para las enzimas TET. En ratones, la suplementación con α-KG disminuye la gravedad de los fenotipos del envejecimiento, como la osteoporosis, retrasa la disminución de la fertilidad relacionada con la edad y extiende tanto la duración de la salud como la esperanza

de vida. Los niveles alterados de α -KG durante el envejecimiento pueden alterar la actividad de las enzimas TET necesarias para regular los patrones de DNAm, y la suplementación con α -KG puede aumentar su disponibilidad para actuar como cofactor para las enzimas. Un estudio reciente en humanos informó que un cóctel que contenía α -KG y vitaminas, conocido como Rejuvant, tomado durante 4-10 meses disminuyó la edad biológica, medida por el reloj TruAge, en un promedio de 8 años. Se necesitan evidencias más sólidas de experimentos controlados con placebo para corroborar estos resultados.

La **espermidina** es una poliamina natural que tiene un papel esencial en el metabolismo. La síntesis de espermidina disminuye durante el envejecimiento tanto en humanos como en ratones. En ratones, la suplementación con espermidina prolonga la vida útil y la duración de la salud, ofreciendo beneficios cardioprotectores y previniendo la fibrosis hepática y el carcinoma hepatocelular. En humanos, la ingesta de espermidina se correlaciona con una presión arterial más baja y una menor incidencia de enfermedades cardíacas, y reduce el riesgo de mortalidad hasta en 5.7 años. La espermidina podría promover estos efectos alterando la DNAm. De hecho, los estudios en ratones han demostrado que el consumo de por vida de una dieta rica en poliamina inhibe el DNAm aberrante asociado a la edad. Mecánicamente, el metabolismo elevado de la poliamina aumenta la disponibilidad de sustrato esencial S-adenosilmetionina (SAM), que altera favorablemente la actividad de las enzimas DNMT que mantienen patrones de DNAm. Aunque estos efectos parecen estar impulsados por aumentos en los niveles de espermina (un derivado de la espermidina), se requiere más investigación para determinar la influencia de la suplementación con espermidina, particularmente en humanos, en las firmas DNAm del envejecimiento.

Rejuvenecimiento epigenético

La DNAm está en el centro de los experimentos de reprogramación epigenética, que tienen como objetivo "restablecer" los patrones epigenéticos a estados juveniles al revertir la edad celular. La sobreexpresión de cuatro factores de transcripción (OCT4, SOX2, KLF4 y MYC, denominados colectivamente factores de Yamanaka o factores OSKM) es la estrategia más común para la reprogramación celular y el rejuvenecimiento epigenético. Al inducir estos cuatro factores *in*

vitro, las células somáticas pueden recuperar la pluripotencia y restablecer su edad DNAm a cero, medida por el reloj epigenético pantesular.

Un problema con la reprogramación de una célula somática a un estado pluripotente es una pérdida de la identidad celular original y, por lo tanto, de la función. La expresión continua de OSKM *in vivo* también induce teratomas (un tipo de tumor raro). Para superar este problema, se han introducido experimentos de reprogramación transitoria (es decir, reprogramación parcial) para lograr el rejuvenecimiento manteniendo la identidad somática. En retinas de ratón, la sobreexpresión *in vivo* de solo tres de los cuatro factores de Yamanaka (OSK) mostró que las firmas globales de DNAm derivadas tanto del envejecimiento normal como de la lesión posterior pueden revertirse de tal manera que las células no pierdan su identidad, pero recuperen las firmas juveniles de DNAm. Además, esta estrategia produce un transcriptoma más joven y restaura la visión juvenil en ratones viejos con problemas de visión. Curiosamente, las enzimas desmetilantes TET fueron necesarias para que se produjera esta reprogramación, como lo demuestran los experimentos de derribo, lo que sugiere que los cambios de DNAm son intrínsecos al proceso de envejecimiento y su reversión. De manera similar en fibroblastos dérmicos humanos, la evidencia temprana sugiere que la reprogramación transitoria *in vitro* utilizando OSKM induce una marcada reducción en la edad de DNAm en aproximadamente 30 años, medida por el reloj epigenético pantesular; la reprogramación transitoria también rescató las características transcripcionales y morfológicas de los fibroblastos juveniles. Estos experimentos ponen de relieve un aspecto muy importante del envejecimiento epigenético, es decir, se puede recuperar la información epigenética juvenil, una hazaña que requiere enzimas de metilación de mantenimiento. La forma en que se recupera la información "perdida" para reprogramar el metiloma no se entiende completamente, pero podría implicar una memoria epigenética persistente en las regiones potenciadoras que permite a las células restaurar su identidad inicial.

Ejercicio. Otra estrategia prometedora de promoción de la salud es el ejercicio. El efecto del ejercicio en las firmas globales de DNAm del envejecimiento en humanos está en gran medida poco estudiado, a pesar de la gran cantidad de beneficios de envejecimiento saludable que ofrece el ejercicio. El trabajo futuro debe determinar

si el ejercicio (y de ser así, qué tipo de ejercicio) retrasa el proceso de envejecimiento al dirigirse directamente al metiloma. Los estudios de ejercicio humano estrechamente controlados, como Gene SMART (*Skeletal Muscle Adaptive Response to Training*) y Wellderly Project, que incluyen grandes biobancos de datos epigenéticos de músculo esquelético y sangre a lo largo de la vida para hombres y mujeres sanos, están bien diseñados para responder a esta pregunta.

En resumen, las alteraciones de la DNAm satisfacen, al menos en cierta medida, los criterios para ser consideradas un sello distintivo del envejecimiento: surgen durante el envejecimiento normal en, posiblemente, todas las células, tejidos y especies; el envejecimiento de la DNAm puede acelerarse experimentalmente en organismos modelo y se asocia con muchos fenotipos relacionados con la edad en humanos y modelos animales; las intervenciones de longevidad rescatan los cambios de DNAm asociados a la edad en los organismos modelo; y el restablecimiento del metiloma es necesario para revertir la edad de una célula en modelos de ratón y células humanas. Más evidencias de que las intervenciones de longevidad (como el entrenamiento con ejercicios o la restricción dietética) o los cambios desfavorables en el estilo de vida modifican el DNAm solidificarían aún más la DNAm como un verdadero sello distintivo del envejecimiento en los seres humanos. También se necesitan más datos para determinar si las alteraciones de DNAm son un sello distintivo primario (y una causa) del envejecimiento o si son una consecuencia de otra característica del envejecimiento, como el daño molecular.

Orígenes de los cambios en DNAm relacionados con la edad

EWAS ha identificado DMPs hipermetilados o hipometilados asociados con el envejecimiento en múltiples tejidos humanos y tipos de células, por ejemplo, sangre total, monocitos, células madre mesenquimales y músculo bucal, cerebral y esquelético, por nombrar algunos. Aunque los tejidos y las células tienen firmas únicas de envejecimiento de DNAm, hay cambios conservados de DNAm en todos los tipos de células durante el envejecimiento.

Las ganancias en la metilación con la edad se acumulan con mayor frecuencia en las regiones ricas en CpG, ya que estas regiones tienden a ser

naturalmente no metiladas. Específicamente, los DMP hipermetilados ocurren en los promotores de genes clave del desarrollo que albergan marcas de histonas activas e inactivas (conocidas como dominios de cromatina bivalente), así como en regiones reprimidas activamente por complejos de Polycomb.

Las proteínas del grupo Polycomb forman complejos represivos Polycomb (PRC) que se asocian con el ADN y la cromatina para controlar los reguladores del desarrollo. En las células madre embrionarias, las PRC mantienen la pluripotencia mediante la represión de genes del desarrollo que se activan preferentemente tras la diferenciación celular. Por lo tanto, la hipermetilación podría estar asociada con una disminución de la plasticidad debido al silenciamiento permanente de los genes necesarios para la diferenciación.

Por el contrario, la hipometilación ocurre preferentemente en regiones de baja densidad de CpG, a menudo en regiones intrónicas e intergénicas. Los DMP hipometilados generalmente albergan marcas de histonas activas que están asociadas con potenciadores. En comparación con las ganancias en metilación, las pérdidas de metilación se conservan menos en los tejidos y se enriquecen funcionalmente para vías dispares. Por ejemplo, en un estudio que comparó la metilación de CpG en los tejidos sanguíneos, cerebrales, renales y musculares esqueléticos, solo los DMP hipometilados en el riñón y la sangre se enriquecieron para una vía similar relacionada con la respuesta inmune, y los DMP hipometilados en el músculo esquelético se enriquecieron fuertemente para las vías específicas del músculo. Estas diferencias se deben posiblemente al papel de los potenciadores en la expresión génica específica de los tejidos.

La evidencia convincente recientemente provino de un gran metanálisis de la edad en múltiples especies y tejidos que corroboran los resultados de EWAS individuales. Este estudio confirmó que la hipermetilación en las islas CpG (CGI) se conserva en todos los tejidos, y la mayoría de los hiper-DMPs universales son proximales a los genes que codifican factores de transcripción que se unen a los dominios homeobox. Estos factores de transcripción están implicados en los procesos centrales de desarrollo (es decir, la morfogénesis y la diferenciación celular), y muchos de los hiper-DMPs se localizan en regiones a las que se dirigen los PRC y en dominios de cromatina bivalente.

Además, los hiper-DMPs se enriquecieron a través de los tejidos en comparación con el número de hipo-DMPs. Esta observación se hace eco de hallazgos anteriores que sugieren que los hipo-DMPs reflejan operaciones específicas de tejidos. Por ejemplo, los hipo-DMPs en los tejidos del cerebro y la corteza cerebral se enriquecieron para las vías del ritmo circadiano, pero no en otros tejidos como la piel o la sangre.

Aunque los VMP están menos bien caracterizados en comparación con los DMP, un estudio en sangre informó de aumentos en la variabilidad de DNAm con la edad en regiones bivalentes y sitios que residen en regiones reprimidas por Polycomb. Al igual que los hiper-DMP, los VMP que aumentan tanto en la metilación media como en la varianza se enriquecieron fuertemente para los CGI, y los VMP que disminuyen en la metilación media pero aumentan la variabilidad se enriquecieron para los no CGI. En otro estudio más pequeño de células madre mesenquimales, los aumentos en la variabilidad del DNAm con la edad se localizaron preferentemente en las CTI no CG y en las regiones intergénicas. Los VMP no parecen estar impulsados por cambios en la composición celular durante el envejecimiento. Curiosamente, una proporción significativa de VMPs se asocian con cambios en la expresión génica en cis en vías involucradas en la diferenciación neuronal y el desarrollo neuronal, mientras que los VMP asociados con la expresión génica en trans (es decir, el CpG y el gen se encuentran en diferentes cromosomas o en el mismo cromosoma >5 Mb de distancia) corresponden a vías como el metabolismo, la apoptosis y la respuesta al daño del ADN. Aunque hay evidencias de estudios sobre el cáncer de que la "deriva epigenética" ocurre en otros tejidos sanos, como el colon, estos estudios no se centraron en identificar y caracterizar las VMPs relacionadas con la edad.

El análisis de la red de cometilación corrobora los resultados de EWAS para hiper-DMPs en mamíferos envejecidos. WGCNA se utilizó recientemente para agrupar CpG co-metilados en 63 tejidos y en 176 especies de mamíferos, incluidos los humanos. Agrupando datos de DNAm de ~11 000 muestras, se identificaron 55 módulos de co-metilación, varios de los cuales se asociaron con rasgos biológicos, como la edad cronológica, el sexo y la vida útil máxima. Para armonizar el envejecimiento cronológico entre especies, se utilizó la edad relativa, definida como la relación entre la edad del organismo y la vida útil máxima de la especie

(por ejemplo, la edad relativa de un humano de 40 años es de 0.33 porque la vida humana máxima es de 122.5 años). Sorprendentemente, el módulo más conservado en los tejidos de mamíferos se correlacionó positivamente con la edad relativa de todas las especies de mamíferos, lo que significa que los sitios de CpG dentro de este módulo están correlacionados entre sí y están colectivamente hipermetilados con la edad en todos los tejidos y especies. Este módulo fue enriquecido para vías como las que regulan las células madre embrionarias, la fasciculación axonal, la angiogénesis y los procesos relacionados con la diabetes. Un estudio anterior de las redes de cometilación en la sangre y el tejido cerebral de los seres humanos había reportado hallazgos similares. En ambos estudios, los CpG "hub" superiores (es decir, los CpG más altamente conectados en el módulo que ocupa posiciones de red central) residen en regiones genómicas adyacentes a los objetivos de Polycomb y marcas de histonas represivas. Esta observación es indicativa de un fenómeno de envejecimiento conservado a través de tejidos y especies, por el cual un subconjunto de CpG altamente correlacionados que no están metilados en los jóvenes se metilan con la edad en distintas regiones que controlan el desarrollo.

Mecanismos del metiloma envejecido

Identificar los mecanismos precisos que sustentan el metiloma envejecido, así como aquellos que controlan la rapidez con la que envejece el metiloma, es un desafío. No obstante, se han presentado varias hipótesis sostenibles.

La teoría del reloj epigenético del envejecimiento. Se ha planteado la hipótesis de que el metiloma envejecido refleja un proceso innato que está intrincadamente ligado al desarrollo y la diferenciación. En apoyo de esta hipótesis, los relojes epigenéticos pueden estimar la edad cronológica con notable precisión y en un amplio espectro de la vida útil, desde mamíferos prenatales hasta los mamíferos vivos más antiguos de la tierra. Además, el reloj epigenético puede proporcionar una estimación precisa de la edad gestacional, lo que implica un proceso de desarrollo altamente coordinado con poco ruido que perturba el sistema, e incluso puede medir los eventos de rejuvenecimiento que ocurren durante la embriogénesis, marcando el comienzo del envejecimiento del organismo. Como tal, el reloj epigenético refleja un proceso de envejecimiento que no es monótono

sino que, en cambio, se alinea con los períodos no lineales de crecimiento y desarrollo. Por ejemplo, el reloj epigenético se acelera durante los primeros años de vida y se ralentiza después de la pubertad, paralelamente al proceso de desarrollo humano. De acuerdo con estas observaciones, los procesos fundamentales establecidos en la vida temprana finalmente hacen que un organismo envejezca.

Aunque limitado en la evidencia mecanicista, se ha propuesto un vínculo entre la madre y el envejecimiento epigenético, por el cual el "tictac" del reloj epigenético representa una medida de las divisiones asimétricas de células madre o células progenitoras (es decir, cuando una célula madre da lugar a dos células hijas, una que conserva la endogamia de la célula madre y otra que se convierte en una célula no madre), o el cambio en el número de células madre en diferentes tejidos. Investigaciones de todo el epigenoma corroboran esta hipótesis, encontrando que la desregulación de los genes del desarrollo que gobiernan la identidad celular es una característica conservada del envejecimiento de los mamíferos. Simplemente, el metiloma se altera con precisión en las ubicaciones genómicas que funcionan para preservar la identidad y la función de las células madre. El apoyo adicional a esta hipótesis proviene de evidencias recientes del perfil de la edad epigenética en células murinas individuales, que muestra que el envejecimiento epigenético se rastrea con precisión en los hepatocitos (es decir, la edad epigenética aumenta en los hepatocitos viejos frente a los jóvenes), mientras que las células madre musculares muestran cambios mínimos en la edad epigenética, lo que sugiere que el reloj epigenético marca cuándo se estimula a las células madre a dividirse.

Aunque el mantenimiento de los patrones de DNAm establecidos durante el desarrollo es clave para mantener los estados epigenéticos juveniles y la identidad celular robusta, este mantenimiento es un desafío debido a la plasticidad de DNAm. La DNAm responde dinámicamente a las señales ambientales, la reparación del ADN, la transcripción y la replicación. En consecuencia, los fallos en el mantenimiento de la DNAm y la homeostasis tisular pueden tener efectos perjudiciales sobre el organismo, dando lugar al envejecimiento y a la enfermedad asociada a la edad. El daño molecular, el metabolismo o los programas de desarrollo activados, por ejemplo, pueden alterar el metiloma de las células madre adultas, lo que lleva a la disfunción de las células madre y a una disminución

de la función de los tejidos y órganos. Por lo tanto, la teoría del reloj del envejecimiento propone que la desintegración generalizada del metiloma refleja un "sistema de mantenimiento epigenético" que está operando para apoyar el desarrollo, la diferenciación celular y el mantenimiento de la identidad celular.

La importancia de las enzimas TET y DNMT en el mantenimiento de los patrones de DNAm se destaca por los trastornos genéticos respaldados por mutaciones en sus genes. Por ejemplo, las mutaciones en TET2 y DNMT3A están implicadas en la aparición precoz de neoplasias hematológicas malignas en humanos mayores. A diferencia de otros trastornos mendelianos, las afecciones asociadas con las mutaciones de DNMT1 muestran de manera única un inicio gradual y progresivo de síntomas, como la pérdida de audición y la demencia, que están ausentes en la juventud, pero se manifiestan en la edad adulta. Es plausible que la suplementación con fármacos de longevidad, como α -KG y poliaminas, pueda promover el mantenimiento de la metilación al alterar la actividad de las enzimas DNMT y TET y la metilación de sus sustratos. La evidencia de los experimentos de rejuvenecimiento epigenético, aunque en ratones, también sugiere que las enzimas TET y DNMT son necesarias para reprogramar una célula envejecida a un estado epigenético juvenil.

En resumen, el sistema de mantenimiento epigenético responsable del envejecimiento primario también es susceptible a la acumulación gradual de errores o "ruido" biológico, dando lugar a cambios asociados al envejecimiento secundario. Por lo tanto, se propone que el proceso de envejecimiento biológico refleje la consecuencia no deseada de los programas de desarrollo y mantenimiento (es decir, la capacidad del nicho de células madre para mantener la homeostasis tisular). Sin embargo, aún no está claro cómo las enzimas epigenéticas pierden su capacidad para realizar su función con la edad avanzada, qué conocimiento mecanicista se puede obtener de los análisis de edad epigenética de una sola célula o si un mecanismo ascendente único o multifacético impulsa estos cambios.

Señalización metabólica y envejecimiento cronoepigenético. El sistema circadiano es un oscilador interno autónomo que proporciona coordinación rítmica a los procesos fisiológicos, conductuales y metabólicos, sincronizando el

entorno externo con los procesos internos para mantener la salud del organismo. El envejecimiento se acompaña de la pérdida de oscilaciones circadianas robustas y de la desincronización de estos procesos, lo que se ha relacionado con trastornos metabólicos y múltiples patologías de envejecimiento en humanos y en ratones. Por el contrario, las intervenciones que restauran los ritmos circadianos en roedores se asocian con la longevidad. **'Cronoepigenética'** es el término general utilizado para describir la dinámica circadiana del epigenoma, que afecta a las modificaciones de histonas, la arquitectura de la cromatina y DNAm. En concreto, los CpG presentan un comportamiento circadiano, que se ve facilitado por la acción rítmica de las enzimas DNMT y TET. Los estudios en ratones sugieren que el arrastre de luz del reloj circadiano depende de la DNAm, lo que respalda el papel de la DNAm como mediador entre el entorno externo y los ritmos internos. Además, los experimentos en tejido hepático y pulmonar de ratones, así como en neutrófilos humanos, han demostrado que los CpG exhiben oscilaciones rítmicas que se superponen marcadamente con los CpG que se metilan diferencialmente con la edad. Una advertencia de estos hallazgos es que, incluso si se detectan oscilaciones de DNAm en un tipo de célula "purificada", la superposición con DNAm asociada a la edad podría reflejar cambios sutiles en los subtipos celulares si los ajustes para la heterogeneidad del tipo de célula son imperfectos. Se observó enriquecimiento de CpGs oscilantes en regiones distales y potenciadores de genes altamente expresados y circadianos. En particular, los CpGs oscilantes precedieron a los cambios dependientes de la edad en los CpGs, y las amplitudes de los CpG oscilantes se correlacionaron con la magnitud del cambio lineal dependiente de la edad. Los autores caracterizaron los CpGs que oscilan consistentemente entre los individuos como DMPs y aquellos bajo un control más indulgente (y que son más susceptibles a la perturbación ambiental) como VMPs. En apoyo de esto, hay cambios lineales de DNAm dependientes de la edad en el gen CLOCK, que es uno de los 353 CpG en el reloj pantejido de Horvath.

El papel de los potenciadores en la coordinación de la expresión rítmica podría arrojar luz sobre los mecanismos compartidos entre la interrupción circadiana y el envejecimiento epigenético. En los mamíferos, un "reloj central" que involucra cuatro factores clave (los factores de transcripción CLOCK y BMAL1, y los genes criptocromo (CRY) y período (PER)) regula los ciclos de 24 horas a través de un bucle

de retroalimentación transcripción-traducción. Además, los relojes periféricos autónomos de las células impulsan la expresión génica rítmica específica del tejido mediante la coordinación de la actividad de los potenciadores específicos de la célula. Por lo tanto, la hipometilación asociada a la edad en potenciadores de genes altamente expresados podría implicar la precisión reducida de DNMT y TET después de la interrupción circadiana, alterando las interacciones gen-potenciador (que potencialmente alteran las redes de cometilación) y la regulación génica.

Si la interrupción del cronoepigenoma es una causa proximal del envejecimiento, no está claro qué impulsa esta interrupción de una manera tan precisa que sea paralela al "tictac" del reloj epigenético. El reloj circadiano y el metabolismo tienen una relación recíproca, en el sentido de que la rítmica de los procesos metabólicos es una salida del reloj, y las señales y estados metabólicos se retroalimentan al reloj. Muchos genes metabólicos que oscilan en ritmos específicos de tejidos codifican proteínas que participan en las mismas vías metabólicas implicadas tanto en el envejecimiento como en la longevidad. Por ejemplo, la restricción dietética extiende la vida útil a través de efectos beneficiosos sobre los sensores de nutrientes que están bajo control circadiano, incluida la inhibición de factores pro-envejecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y la activación de los factores de longevidad AMPK, sirtuinas, nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT) y los factores de transcripción forkhead (FOXOs). Del mismo modo, los "medicamentos para la longevidad" imitan los efectos de la longevidad de la restricción dietética al dirigirse a las mismas vías metabólicas. Los estudios en animales han demostrado que la restricción calórica puede restaurar la ritmicidad circadiana específica del tejido de genes metabólicos clave, lo que sugiere que los beneficios de la longevidad implican la restauración de ciclos circadianos saludables. Las poliaminas también muestran rítmica circadiana y, a su vez, regulan el período circadiano. En ratones, la suplementación con espermidina contrarresta la disminución asociada a la edad en los ciclos circadianos mediante la regulación de la interacción entre los factores de reloj centrales.

Un vínculo vital entre el envejecimiento, el metabolismo y los ritmos circadianos es NAD⁺, el catalizador central del metabolismo. Existe una relación recíproca entre NAD⁺ y el ritmo circadiano, meditada por la enzima limitante de velocidad en

la biosíntesis de NAD⁺, NAMPT. En hígados de ratones, NAD⁺ reprograma las vías metabólicas y de respuesta al estrés mediante la restauración de la función circadiana que disminuye con la edad. Mecánicamente, NAD⁺ actúa a través de SIRT1, una enzima dependiente de NAD⁺, que interactúa con los componentes del reloj central para restaurar oscilaciones circadianas robustas. PARP1 es otra enzima dependiente de NAD⁺ que se ha relacionado con el arrastre del reloj circadiano, aunque se desconoce si PARP1 también participa en la reprogramación de los ritmos circadianos. Además de la suplementación de sus precursores, los niveles de NAD⁺ se incrementan por la restricción dietética y las intervenciones, el ejercicio y los ciclos circadianos saludables. Los niveles de NAD⁺ disminuyen con la edad, aunque el mecanismo es poco conocido y probablemente involucra múltiples vías, como la actividad metabólica alterada y los procesos inflamatorios. Las enzimas PARP también ayudan con los procesos de reparación del ADN, lo que probablemente contribuye al agotamiento del grupo NAD⁺ (y a la disminución de la actividad de SIRT1) durante el envejecimiento.

Teniendo en cuenta las evidencias anteriores, el estrés metabólico diario podría contribuir al deterioro gradual de la función circadiana que explica, en parte, los cambios de DNAm dependientes de la edad asociados con el envejecimiento primario. Si es así, una consecuencia natural podría ser que tales cambios serían exagerados en situaciones de alteración metabólica y circadiana más severa, lo que impulsaría la variabilidad en las tasas de envejecimiento epigenético. El trabajo futuro debe determinar cómo los diferentes estímulos (por ejemplo, luz, nutrientes o daño en el ADN) regulan la actividad de DNMT y TET y los cambios temporales asociados en la metilación y la desmetilación, y por lo tanto cómo las enzimas de mantenimiento modulan estos procesos epigenéticos, circadianos y metabólicos. Además, dilucidar si las intervenciones de longevidad (por ejemplo, restricción calórica, ejercicio y suplementación con potenciadores de NAD⁺) pueden restaurar las oscilaciones de CpG a estados juveniles contribuiría a nuestra comprensión del envejecimiento desde una perspectiva cronoepigenética-metabólica.

Daño en el ADN y relocalización de modificadores de cromatina. También hay pruebas emergentes de que el daño en el ADN, particularmente en forma de roturas de doble cadena (DSB), podría

impulsar el proceso de envejecimiento. El daño en el ADN causa diversas lesiones en el ADN, que surgen tanto de fuentes exógenas (por ejemplo, ultravioleta, productos químicos y rayos X) como endógenas (por ejemplo, estrés oxidativo, estrés metabólico, errores de replicación y reacciones hidrolíticas espontáneas). La acumulación de daño en el ADN conduce a un conjunto de consecuencias moleculares, como la inestabilidad genómica y las alteraciones epigenéticas, que sustentan un espectro de fenotipos de envejecimiento.

Los DSB activan la maquinaria de daño y reparación del ADN. Las señales DSB reclutan modificadores epigenéticos, como sirtuinas y enzimas PARP, de sus *loci* nativos para reparar *loci* dañados y remodelar el paisaje epigenético. La integridad del epigenoma se restaura después de la reparación del ADN, que preserva la identidad y la función celular. Sin embargo, de acuerdo con la hipótesis de la "relocalización de los modificadores de la cromatina", durante el envejecimiento el retorno incompleto de estos modificadores epigenéticos a sus posiciones originales introduce ruido en el epigenoma en lugares predecibles, como en regiones clave del desarrollo que gobiernan la identidad celular, y aumenta aún más la susceptibilidad del genoma a más DSB. En conjunto, además de su papel en el metabolismo de NAD⁺, las sirtuinas y PARP1 también forman parte de la maquinaria de daño y reparación del ADN, lo que sugiere que la regulación de la reparación del ADN y el metabolismo celular están coordinados. En gusanos y ratones, PARP1 se activa crónicamente durante el envejecimiento, potencialmente debido a la sobreactivación de las enzimas de reparación del ADN. Este punto es importante porque los mayores requisitos para la reparación del ADN que activan PARP1 agotan las piscinas de NAD⁺ e inhiben la actividad de la sirtuina, los cuales son necesarios para mantener procesos metabólicos y circadianos saludables.

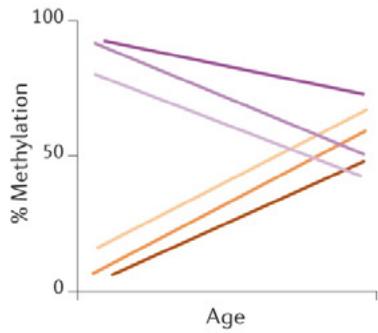
El papel de las sirtuinas en la relocalización de los modificadores de la cromatina se ha descrito en levaduras y ratones. En un estudio reciente, se ha demostrado experimentalmente en ratones que los DSB no mutagénicos causan la pérdida de identidad celular y aceleran el reloj epigenético, y se plantea la hipótesis de que la relocalización de modificadores de cromatina, como las sirtuinas, puede subyacer a este proceso. Esta es una hipótesis atractiva para explicar cómo el daño "aleatorio" en el ADN puede inducir un patrón preciso y predecible de cambios en la DNAm y contribuir al envejecimiento de los mamíferos.

El mecanismo específico que hace que los DSB aceleren el reloj epigenético no está claro, pero podría implicar la relocalización de las enzimas de metilación en sitios de reparación del ADN. Los DNMT, incluyendo DNMT1 y DNMT3B, junto con otros modificadores de la cromatina, a saber, las proteínas del grupo SIRT1, PARP1 y Polycomb, se reclutan para DSBs y sitios de daño oxidativo. La localización de estas proteínas represivas podría inhibir la transcripción en los sitios de daño para evitar interferencias con la reparación. La mayoría de las alteraciones de DNAm que ocurren durante la reparación son probablemente transitorias y pueden restaurarse a través de la desmetilación; sin embargo, el daño crónico en el ADN (es decir, el daño en el ADN que ocurre durante el envejecimiento) podría conducir a modificaciones de DNAm que se acumulan con la edad. Específicamente, las regiones promotoras son susceptibles a la represiva persistente DNAm y se ha postulado que la transcripción protege a las regiones promotoras del silenciamiento; incluso la inhibición transitoria de la transcripción daría a los promotores más vulnerables a un aumento de los eventos de silenciamiento estable. Curiosamente, las regiones ricas en CpG son atacadas preferentemente por las proteínas reclutadas en los sitios de daño, que se translocan lejos de las regiones pobres en CpG; esta focalización podría explicar la hipermetilación asociada a la edad en los promotores CGI y la hipometilación en las regiones pobres en CpG. También se ha planteado la hipótesis de que los genes diana del grupo Polycomb son susceptibles a la hipermetilación debido a la degradación relacionada con la edad de la maquinaria Polycomb. Esta degradación podría llevar a que los CRPs no puedan reconocer y apuntar a las regiones ricas en CpG no metiladas. Las regiones ricas en CpG no metiladas normalmente protegidas por los CRPs se vuelven cada vez más accesibles para DNMT3A y DNMT3B *de novo*, lo que facilita el aumento de la metilación en estos sitios. El patrón de las marcas de histonas de Polycomb también se altera durante el envejecimiento; por ejemplo, la trimetilación de la histona H3 sobre la lisina 27 (H3K27me3) cambia de una manera dependiente del contexto. La forma en que las marcas de histonas de Polycomb desempeñan un papel en el daño del ADN y el proceso de relocalización de los modificadores de la cromatina puede depender de *loci* y células específicas, y sigue siendo una vía interesante para la exploración.

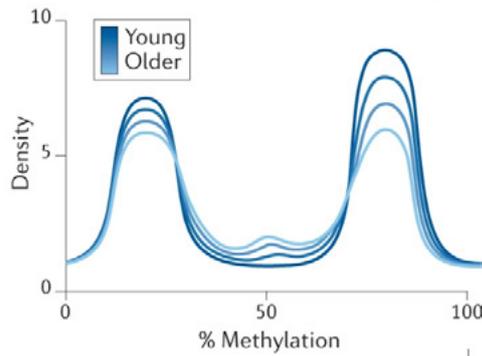
La relocalización inducida por el daño en el ADN de los modificadores de la cromatina como impulsor

del envejecimiento se posiciona perfectamente en el rompecabezas del envejecimiento, junto con las hipótesis de desarrollo, metabólicas y cronoepigenéticas. Las fuentes de daño en el ADN son omnipresentes en la vida diaria, incluso surgen ya en el desarrollo embrionario, con una tasa estimada de ~50 DSB por célula por ciclo celular. Por lo tanto, el proceso de reparación del ADN podría comenzar durante el desarrollo temprano, con daños insidiosos en el ADN a lo largo de la vida. Por lo tanto, una explicación demasiado simplista es que ciertas enzimas y proteínas orquestan la reparación del ADN con otros procesos cruciales, incluido el mantenimiento epigenético, la regulación metabólica y el control circadiano. La hiperactividad de la maquinaria de reparación durante el envejecimiento es, desafortunadamente, a costa de estos procesos. Desde esta perspectiva, los cambios de DNAm que surgen durante el envejecimiento son la respuesta al daño, la señalización a la célula para suprimir la inestabilidad, pero resultan en la consecuencia no deseada de introducir ruido epigenético, comprometer la identidad celular, deteriorar la transcripción y, en última instancia, causar envejecimiento biológico.

a DMPs drift towards mean with age



Beta distribution of DNAm landscape

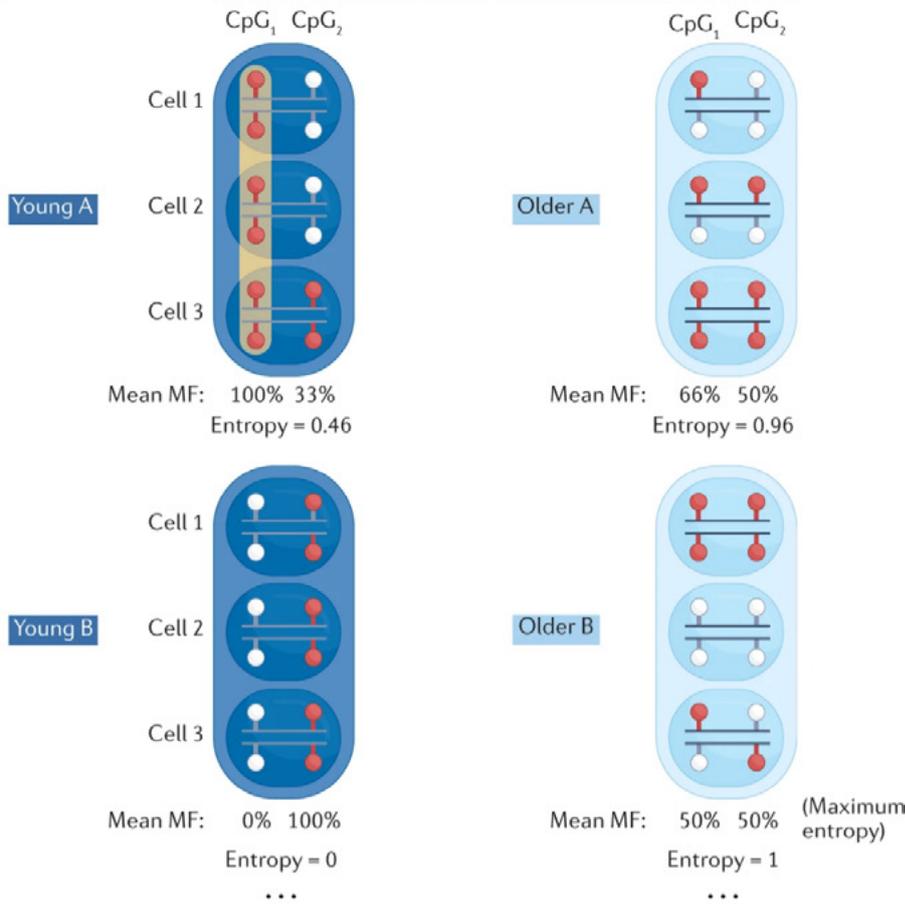


Calculate Shannon entropy:

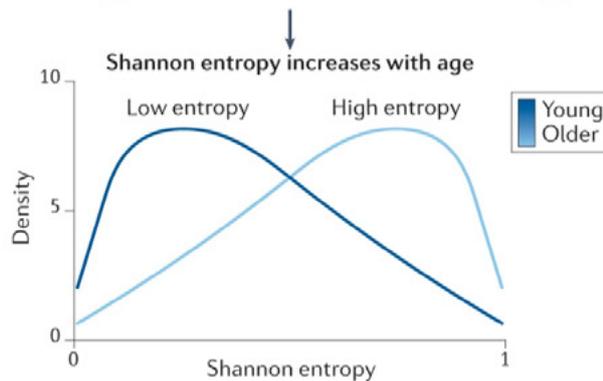
$$\text{Entropy} = 1/(N \times \log_2[1/2]) \times \sum_i (MF_i \times \log_2[MF_i] + [1-MF_i] \times \log_2[1-MF_i])$$

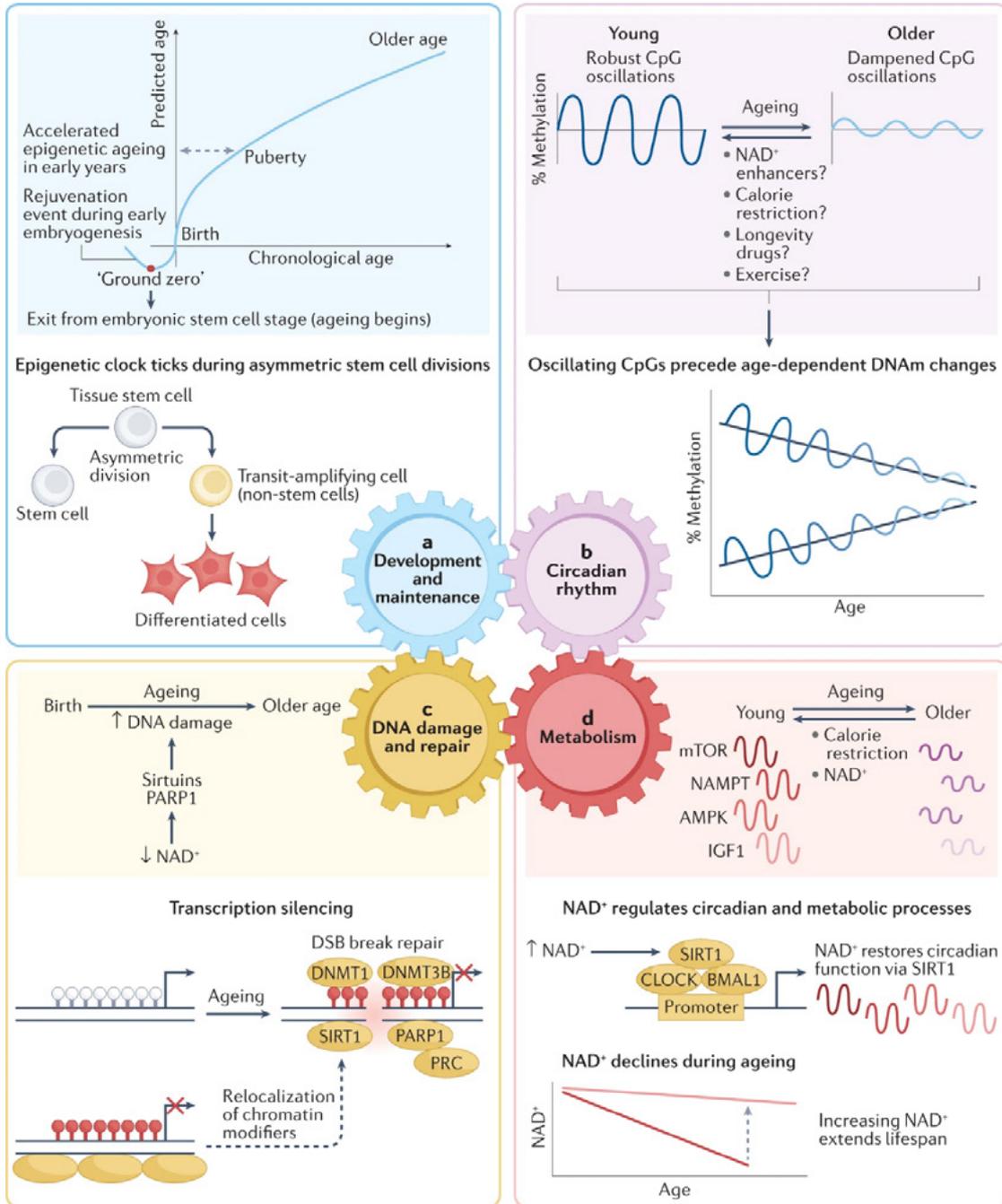
b

Entropy measured per person over a population of cells



La entropía mide el caos en el metiloma envejecido





Mecanismos propuestos de envejecimiento epigenético

Seale, K., Horvath, S., Teschendorff, A. et al. Making sense of the ageing methylome. *Nat Rev Genet* 23, 585–605 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00477-6>.

02

**ARTÍCULOS
ORIGINALES**



LA METILACIÓN GLOBAL DEL ADN COMO BIOMARCADOR EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES: CORRELACIÓN CON LOS NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B12

OLAIA MARTÍNEZ IGLESIAS, LOLA CORZO, RAMÓN CACABELOS

1. Departamento de Epigenética Médica
2. Departamento Bioquímica Médica
3. Departamento de Neurociencias
4. Departamento de Medicina Genómica

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica - 15165 Bergondo, A Coruña

INTRODUCCIÓN

La epigenética estudia los cambios heredables que afectan a la expresión génica y que no afectan a la secuencia del ADN. De este modo, la epigenética conecta el genoma con distintos factores ambientales a los que nos exponemos a lo largo de la vida (dieta, ejercicio, contaminación...). Se han descrito diversos mecanismos epigenéticos pero el mejor estudiado es la metilación del ADN.

En los últimos años se ha demostrado que la metilación del ADN está relacionada con distintas patologías, incluyendo el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas. Determinadas vitaminas como el ácido fólico y las vitaminas B₆ y B₁₂ están implicadas y favorecen la reacción de metilación.

La búsqueda de biomarcadores fiables podría ayudar a un diagnóstico precoz y a la implementación de un programa de medicina de precisión con tratamientos personalizados. Recientemente, se ha propuesto que la metilación global del ADN es un biomarcador diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares (1,2). De este modo, los niveles de metilación global del ADN se encuentran reducidos en muestras sanguíneas de pacientes con enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares (1,2). La metilación global del ADN también se ha propuesto como biomarcador diagnóstico para el cáncer (3). Además, la epigenética es reversible, y estos cambios en el ADN pueden ser revertidos con determinados tratamientos farmacológicos o cambiando determinados hábitos de vida. De este modo, los biomarcadores epigenéticos son útiles tanto para un diagnóstico precoz como para monitorizar al paciente y analizar su evolución y respuesta a los tratamientos pautados.

ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE NIVELES DE METILACIÓN GLOBAL EN PACIENTES DEL CENTRO INTERNACIONAL DE NEUROCIENCIAS Y MEDICINA GENÓMICA EUROESPES

Para profundizar en el estudio de la metilación global del ADN como biomarcador para el seguimiento y monitorización de los pacientes hemos analizado la metilación global del ADN en 98 pacientes en su primera visita y primera revisión. En la primera visita la media del valor de metilación global del ADN (5mC) fue $2.98\% \pm 0.2$. En la revisión este valor se vio incrementado hasta $3.37\% \pm 0.27$, si bien este aumento no es estadísticamente significativo (Fig. 1A). Un análisis detallado de los datos permitió distinguir dos grupos claros de pacientes, aquellos en los que se observa un claro aumento de los niveles de 5mC (aumentando de $2,46\% \pm 0.15$ a $3.95\% \pm 0.28$) y aquellos en los que no sólo no se observa este aumento, sino que los valores medios de 5mC descienden desde los $3.74\% \pm 0.32$ a los $2.46\% \pm 0.21$ (Fig. 1B y C).

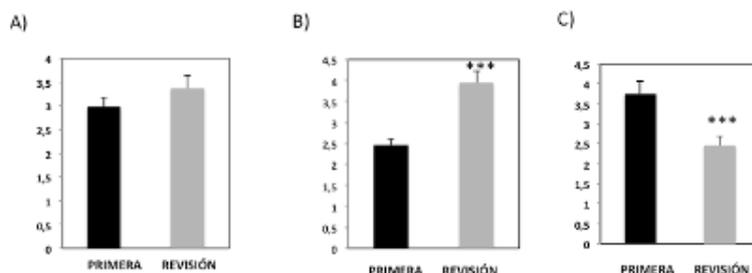


Fig. 1. METILACIÓN GLOBAL DEL ADN. Se analizaron los niveles de 5mC en la sangre de los pacientes, tanto en su primera visita como en la primera revisión. A) Niveles de 5mC en todos los

pacientes (n=98). B) Niveles de 5mC en aquellos pacientes en los que se observa un incremento en los niveles de 5mC (n=51). C) Niveles de 5mC en pacientes en los que no aumentan los niveles de 5mC en la revisión (n=47). El nivel de significación estadística entre los grupos se expresa como *** $p < 0.001$.

CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE METILACIÓN GLOBAL Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

A continuación, se analizó por qué tan solo un grupo de pacientes mostraba mejoría de los niveles de 5mC en las revisiones. La vitamina ácido fólico es una fuente clave del grupo de carbono necesario en el proceso de metilación del ADN. Se observó que existe una correlación positiva significativa entre los valores de 5mC y ácido fólico en los pacientes en los que mejoran los niveles de 5mC en la revisión (Fig. 2A). Sin embargo, esta correlación no sólo no se observa en los pacientes en los que no mejora la metilación global del ADN, sino que la tendencia es a una correlación inversa (Fig. 2B). Por otro lado, los niveles de ácido fólico son mayores en las revisiones de ambos grupos de pacientes, pero este aumento fue mayor en los pacientes que mostraron una mejoría en los niveles de 5mC en las revisiones (Fig. 2C y D). Además, los niveles de ácido fólico en la primera visita son menores en los pacientes que respondieron mejor al tratamiento y en los que se observa una mejoría de la metilación global en la revisión. Estos niveles de ácido fólico iniciales fueron de 13.26 en el grupo que mejora y de 15.52 en el que no. El proceso de metilación del ADN requiere S-adenosilmetionina (SAM), un donante universal de carbono, que se obtiene de los grupos metilos derivados del ácido fólico. De este modo, el ácido fólico es un factor limitante en el ciclo de la metilación. El tratamiento con distintos nutracéuticos y/o complejos vitamínicos (como Animon) de los pacientes que en la primera visita presenta niveles bajos de ácido fólico permitió que estos niveles se vieran incrementados en la revisión. Esta recuperación en los niveles de ácido fólico podría ser la responsable de la mejoría observada en los niveles de 5mC.

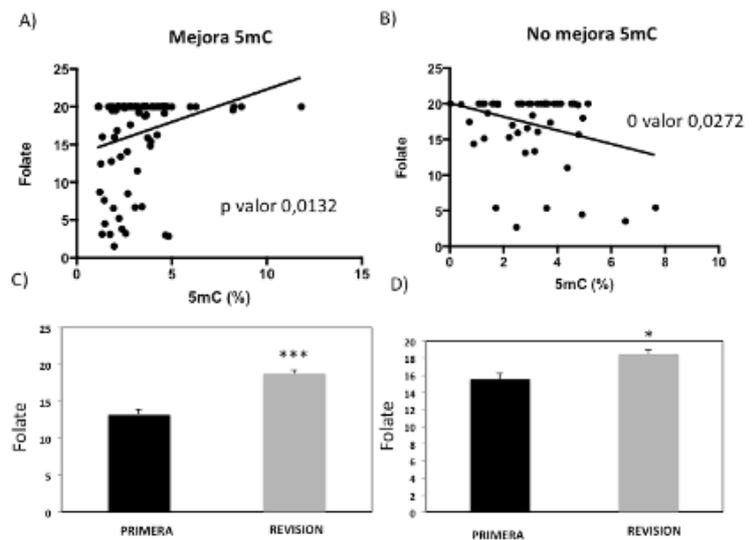


Fig. 2. Relación entre los niveles de ácido fólico y 5mC. A) Correlación entre los niveles de ácido fólico en suero y los niveles de 5mC en aquellos pacientes en los que los niveles de 5mC mejoran en la revisión. B) Correlación entre los niveles de ácido fólico en suero y los niveles de 5mC en aquellos pacientes en los que los niveles de 5mC no mejoran en la revisión. C) Niveles de ácido fólico en la primera visita y revisión en aquellos pacientes en los que los niveles de 5mC mejoran en la revisión. D) Niveles de ácido fólico en la primera visita y revisión en aquellos pacientes en los que los niveles de 5mC no mejoran en la revisión. Se indican el p valor en los gráficos de correlación. La significación estadística se muestra cómo * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

Además del ácido fólico, otros nutrientes como las vitaminas B₆ y B₁₂ desempeñan un papel clave en el proceso de metilación. Se analizaron los niveles de vitamina B₁₂ en estos pacientes y no se observó ninguna correlación entre los valores de esta vitamina y los de 5mC, ni en el grupo de pacientes en los que mejora la metilación en la revisión (Fig. 3A) ni en el grupo en el que no se observa esta mejoría (Fig. 3B). Sin embargo, los niveles de vitamina B₁₂ mejoraban en la revisión de ambos grupos de pacientes (Fig. 3C y D), aunque el aumento fue mayor en los pacientes en los que también mejoraban los niveles de 5mC. Además, los niveles basales de vitamina B₁₂ (en la primera consulta) fueron mayores en el grupo de pacientes en los que no se observa mejoría de 5mC, con valores medios de 459.17 ± 18.58 (pacientes en los que mejora la metilación) y 563 ± 23.9 (pacientes

en los que no mejora la metilación). De este modo, el tratamiento con distintos nutraceuticos y/o complejos vitamínicos (como Animon) de los pacientes que en la primera visita presenta niveles bajos de vitamina B₁₂ ayudaría a que no sólo mejore la hipovitaminosis de B₁₂, sino que también podría actuar favoreciendo la metilación del ADN y aumentando los niveles de metilación global.

de pacientes presentaba una clara mejoría en los niveles de 5mC en las revisiones. Este grupo de pacientes mostraba unos niveles menores de ácido fólico y vitamina B₁₂. Estos pacientes fueron tratados con suplementos vitamínicos como Animon para reestablecer y mejorar su déficit vitamínico. Estos resultados sugieren que existe una clara conexión entre los niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂ y la metilación global y que aquellos pacientes con hipovitaminosis muestran una menor metilación global del ADN. El restablecimiento de valores normales de estas vitaminas permite la mejoría a su vez de los niveles de metilación global del ADN.

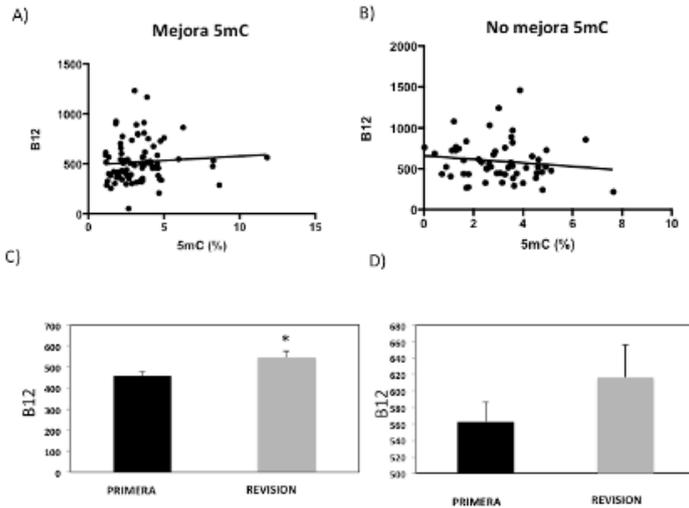


Fig. 3. Relación entre los niveles de Vitamina B₁₂ y de metilación global del ADN. A) Correlación entre los niveles de vitamina B₁₂ en el suero y de metilación global (5mC) en el grupo de pacientes en los que mejoran los niveles de 5mC en la revisión. B) Correlación entre los niveles de vitamina B₁₂ en el suero y de metilación global (5mC) en el grupo de pacientes en los que no mejoran los niveles de 5mC en la revisión. C) Niveles de Vitamina B₁₂ en la primera visita y revisión en el grupo de pacientes en los que mejoran los niveles de 5mC en la revisión. D) Niveles de Vitamina B₁₂ en la primera visita y revisión en el grupo de pacientes en los que no mejoran los niveles de 5mC en la revisión. La significación estadística se muestra cómo * p<0.05.

CONCLUSIONES

La metilación global del ADN es un biomarcador diagnóstico de distintas patologías. Dado el carácter reversible de la epigenética, la metilación global del ADN también podría ser útil en la monitorización y seguimiento de los pacientes. En esta investigación se ha observado que un grupo

BIBLIOGRAFIA

1. Martínez-Iglesias O.; Carrera i.; Carril J.C.; Fernández-Novoa L.; Cacabelos N.; Cacabelos R. DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21.
2. Martínez-Iglesias O.; Naidoo V.; Cacabelos N.; Cacanelos R. Epigenetic Biomarkers as diagnostic tools for Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci* 2022; 23,13.
3. Tang Q.; Cheng J.; Cao X.; Surowy H.; Nurwinkel B. Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. *Clinical Epigenetics* 2016, 8, 115.

03

**ARTÍCULOS
DIVULGATIVOS**



TOPOGRAFÍA ÓPTICA DIGITAL. ALTA TECNOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DEL CEREBRO HUMANO

IVÁN TELLADO

Departamento de Diagnóstico Digital
Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica
15165 Bergondo, A Coruña

La Topografía óptica digital (TOD) es una técnica de espectroscopía con luz cercana al infrarrojo (NIRS, por sus siglas en inglés) que permite ver la actividad vascular, los cambios de concentración de hemoglobina y la oxigenación cerebral. Esto se consigue iluminando la cabeza con una luz de entre 650 y 900 nm, la cual tiene gran poder de penetración en los tejidos biológicos sin ningún efecto perjudicial para la salud.

Antecedentes históricos

La universidad de Duke en Estados Unidos fue la cuna de la NIRS durante los años 70. El profesor Jöbsis monitorizó por primera vez el consumo de oxígeno *in vivo* en el cerebro de un gato en el año 1977 (1). Desarrollos posteriores en el *University College* de Londres a cargo del Dr. Delpy y su equipo dieron lugar a un instrumento que mediante un emisor y un receptor de luz era capaz de estudiar el cerebro de bebés prematuros (2). Posteriormente, una compañía japonesa llamada *Hamamatsu Photonics* desarrolla este instrumento en Japón. A partir de 1987 otra compañía japonesa, *Hitachi*, se interesa por la NIRS y desarrolla la TOD. Los padres de la técnica fueron el Dr. Hideaki Koizumi director general del laboratorio de investigación avanzada de Hitachi y el Dr. Eiju Watanabe, neurocirujano del *Metropolitan Police Hospital* de Tokio, especializado en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia (3). La TOD supone un salto cualitativo en NIRS al usar múltiples optodos emisor-receptor y fibra óptica en sus diseños. El sistema consta de una unidad compacta, portátil y de fácil operatividad, que permite la medición en diferentes entornos, con bajo nivel de interferencias y una gran precisión (Fig. 1).

Principios de Topografía

En esencia, la TOD mide de forma no invasiva los cambios de concentración de hemoglobina en la corteza cerebral. La hemoglobina es la proteína presente en los glóbulos rojos que está encargada del transporte del oxígeno a todas las células del cuerpo (Fig. 2). Cuando está unida al oxígeno se denomina oxi-hemoglobina (O-Hb) y tiene el color rojo escarlata intenso característico de la sangre arterial. Cuando pierde el oxígeno pasa a ser deoxi-hemoglobina (D-Hb) y presenta el color rojo oscuro de la sangre venosa. La TOD es capaz de detectar los cambios de concentración de O-Hb, D-Hb, así como de la suma de ambas o hemoglobina total (T-Hb) en el córtex a lo largo de un período de tiempo. La zona de medida alcanza los 2-2.5 cm de profundidad desde el cuero cabelludo y está delimitada por los 3 cm que separan a un emisor del receptor más cercano (Fig. 3). La detección de los cambios de concentración es posible gracias a que el espectro de absorción de luz cercana al infrarrojo difiere entre las diferentes especies de hemoglobina (Fig. 4). La cuantificación del cambio de concentración se consigue a través de la ley de Lambert-Beer modificada. De acuerdo con esta ley, la concentración de una molécula que absorbe luz en un tejido puede ser determinada de manera similar a la determinación de la concentración de una sustancia en un fotómetro. Cuando en un área de la corteza aumenta la concentración de hemoglobina, la proporción de luz absorbida por ésta se incrementa y, por tanto, la luz detectada por el receptor disminuye. De igual manera, si la concentración de hemoglobina no varía o disminuye, la proporción de luz absorbida desciende (Fig. 5). Las fuentes de luz (emisores) y los detectores están unidos a la cabeza del paciente por un casco y conectados al sistema de análisis por medio de fibra óptica (Fig. 6).

Monitorizando los cambios de concentración de O-Hb y de D-Hb obtenemos información precisa del metabolismo cerebral, puesto que la actividad neuronal necesita oxígeno. Durante una tarea mental (por ejemplo, la realización de una sencilla operación aritmética) o cualquier otra actividad (realización de un movimiento, hablar o escuchar música) la corteza cerebral implicada se activa y se produce un cambio de concentración de hemoglobina, a causa del metabolismo neuronal. La respuesta normal se asocia con un aumento de oxi-hemoglobina (O-Hb) y un descenso de menor magnitud de deoxi-hemoglobina (D-Hb) en las áreas cerebrales activas. El aumento de O-Hb es causado por la llegada de sangre oxigenada al área para suplir de oxígeno a las neuronas. La liberación del oxígeno hacia ellas hace que la hemoglobina cambie a D-Hb, que rápidamente es eliminada del área siguiendo un efecto lavado por medio de la circulación sanguínea (Fig. 7). Una respuesta anormal, caracterizada por un descenso de O-Hb y un aumento de D-Hb durante una activación, puede ser indicador de un problema vascular con un aporte sanguíneo deficiente a la corteza (Fig. 8). Por otra parte, la falta de respuesta, es decir, si no se observan cambios en la concentración de hemoglobina durante una activación, puede ser debida al daño en las vías sensitivas, o puede indicar un pobre metabolismo celular causado por la muerte de neuronas en esa área cortical.

La riqueza de las imágenes topográficas generadas puede incrementarse con la superposición de los datos topográficos sobre una imagen de resonancia magnética, obteniéndose imágenes mixtas TOD-RMN de gran impacto visual (Fig. 9).

Aplicaciones de Topografía

El estudio de la función cerebral de forma no invasiva, con datos precisos acerca del riego sanguíneo, la oxigenación y el metabolismo cerebral, es una herramienta de gran valor para la investigación y el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Permite un diagnóstico más certero, ayuda a la instauración temprana del tratamiento adecuado y monitoriza la respuesta terapéutica a lo largo del tiempo mediante evaluaciones sucesivas en las visitas de seguimiento.

Actualmente la TOD permite valorar el comportamiento cerebral en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia (4, 5) y la depresión (6)

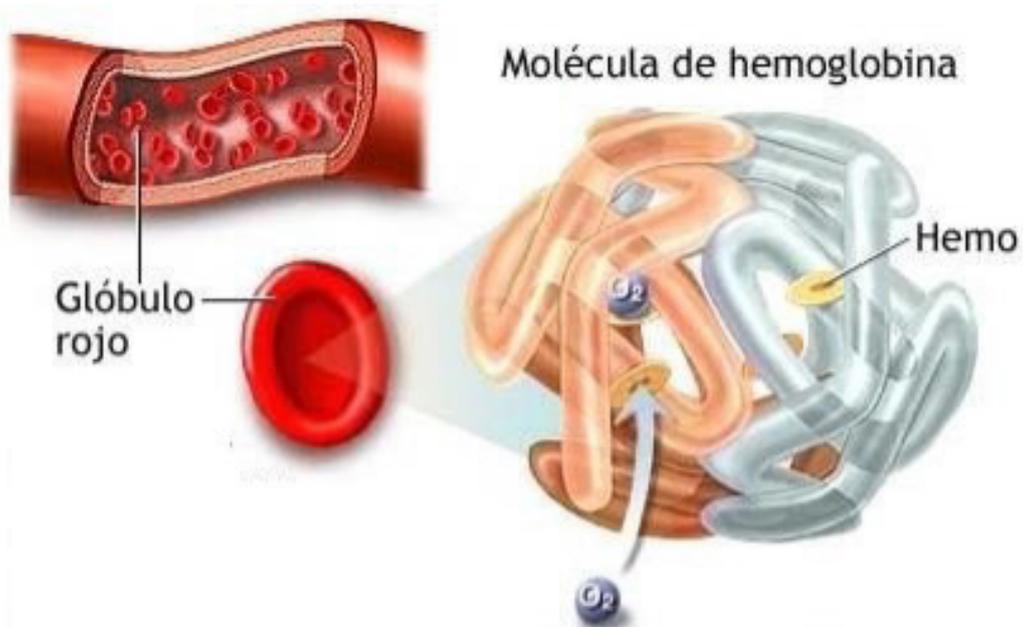
mostrando la existencia de patrones topográficos anómalos característicos de cada una de estas entidades psiquiátricas que revelan el papel fundamental del lóbulo frontal en estos desórdenes mentales. En epilepsia, el incremento local de hemoglobina causado por la actividad neuronal alterada permite localizar con gran precisión los focos epilépticos y es de utilidad en neurocirugía para el tratamiento de la epilepsia resistente a la terapia farmacológica, minimizando los eventos adversos y las secuelas que pueden suceder como consecuencia de la intervención quirúrgica (7). De forma similar, aunque aún de manera incipiente, la TOD ha sido usada para evaluar la repercusión fisiológica y la eficacia en el tratamiento de ciertos tumores cerebrales (8). Por otra parte, en casos de infarto o de hemorragia cerebral es posible valorar el daño secuelar, así como la respuesta terapéutica en una serie de registros secuenciales a lo largo de los meses posteriores al evento cerebrovascular (9). En traumatismos craneoencefálicos, permite la valoración rápida de la perfusión y la oxigenación cerebral en los primeros momentos después de un traumatismo e instaurar así un tratamiento eficaz de forma temprana (10). También ha sido posible identificar patrones de activación anómalos que involucran especialmente a regiones frontales en pacientes con Alzheimer (11, 12). Por otra parte, en el campo de la neonatología es una técnica ampliamente usada en hospitales pediátricos universitarios para la evaluación cerebral temprana del neonato, así como para la investigación de la percepción y desarrollo del lenguaje (13, 14).

Perspectivas futuras

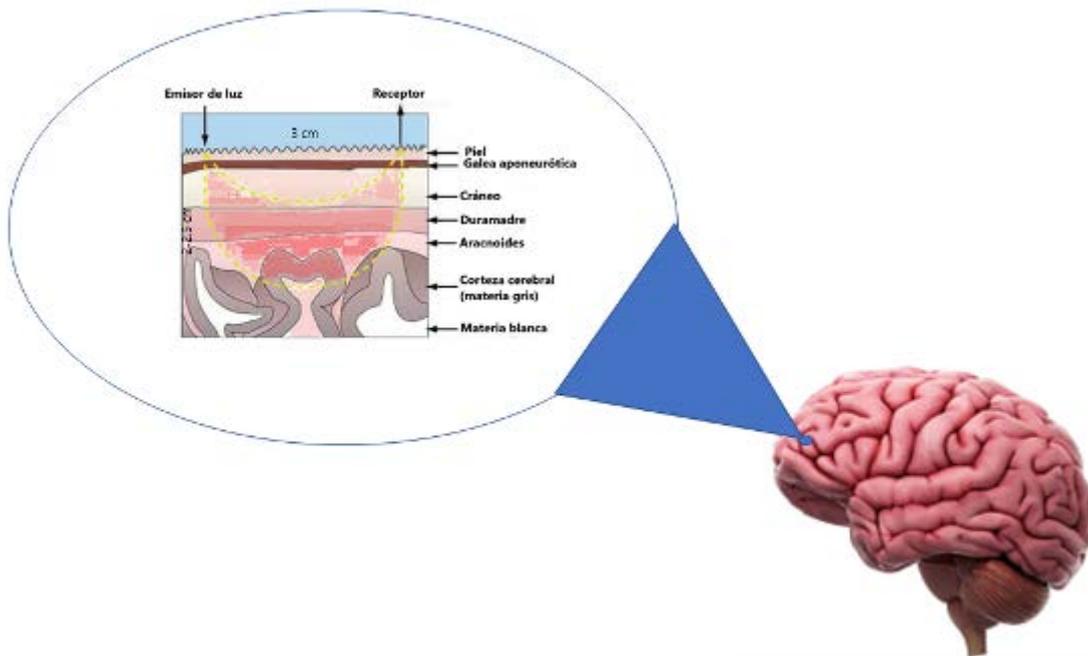
Cuando se cumplen 45 años desde que el profesor Jöbbsis lograra por primera vez monitorizar *in vivo* la oxigenación cerebral, la TOD va abriéndose paso en la neurociencia. Este impulso se apoya en el hecho de que, respecto a otras técnicas de neuroimagen funcional, como el PET (Tomografía por emisión de positrones) y la resonancia magnética funcional (RMNf), la TOD presenta varias ventajas. Los registros son rápidos, fáciles de realizar y cómodos para los pacientes, permitiendo incluso cierto grado de libertad de movimiento durante el estudio. Con el desarrollo de nuevos algoritmos de análisis y con el co-registro e interpretación conjunta con electroencefalografía cuantitativa, mediciones de pulso cardíaco, presión arterial y parámetros respiratorios, se abrirán nuevas posibilidades para el estudio de precisión de la actividad cerebral, más allá de la simple identificación del déficit de oxigenación cerebral

asociado a ciertas enfermedades.

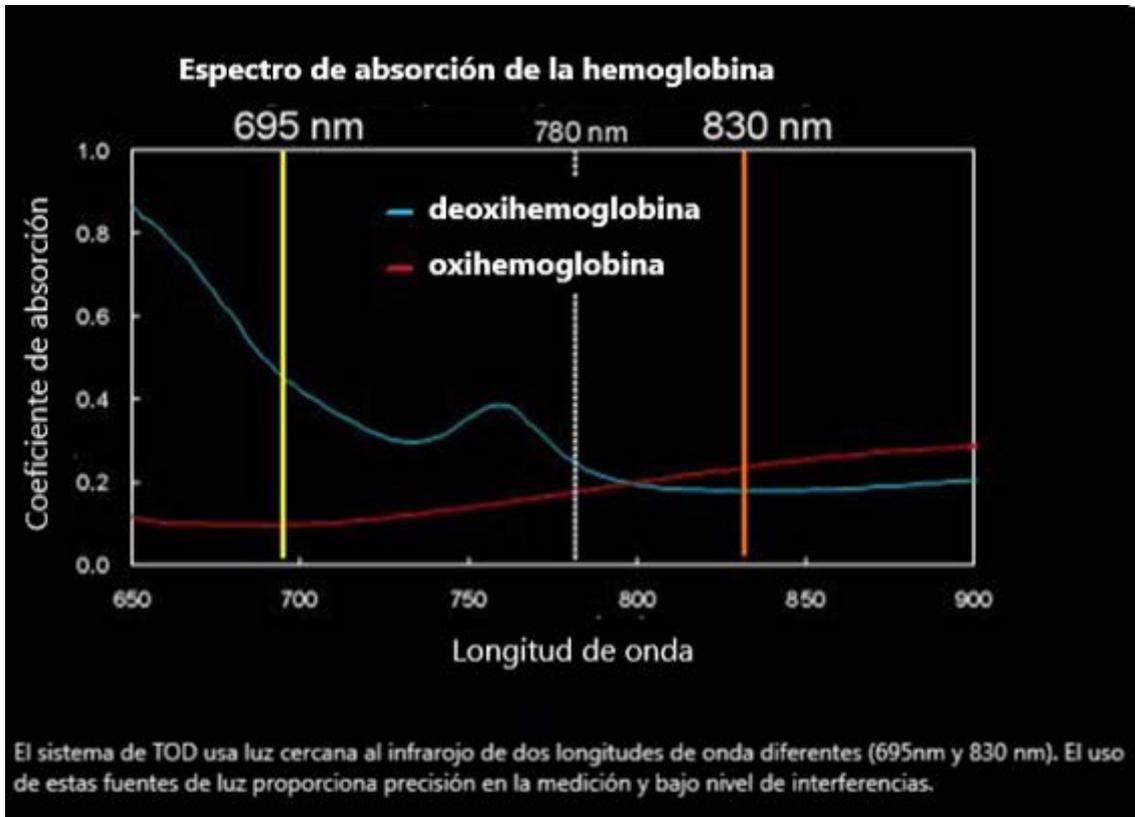
Hoy en día, además, todavía existe un conocimiento muy limitado acerca de la influencia que ejerce nuestro genotipo sobre el cerebro. Es probable que la posesión de determinadas variantes genéticas sea la causa o que contribuya significativamente a la aparición de alteraciones en la circulación sanguínea cerebral. El uso de la TOD junto con análisis genéticos precisos debe arrojar luz, en futuros estudios, sobre la influencia de ciertos genes en la oxigenación cerebral. Existen muchos candidatos, pero posiblemente genes importantes como el APOE, así como los implicados en el control de la presión arterial, en la función endotelial, en neurodegeneración o incluso en cáncer deben ser abordados. Más aún, la mala circulación cerebral puede activar mecanismos epigenéticos que regulan la permeabilidad cerebral, por lo que parámetros de metilación deben ser incluidos en futuras investigaciones para entender mejor la influencia de estos genes sobre la hemodinámica cerebral.

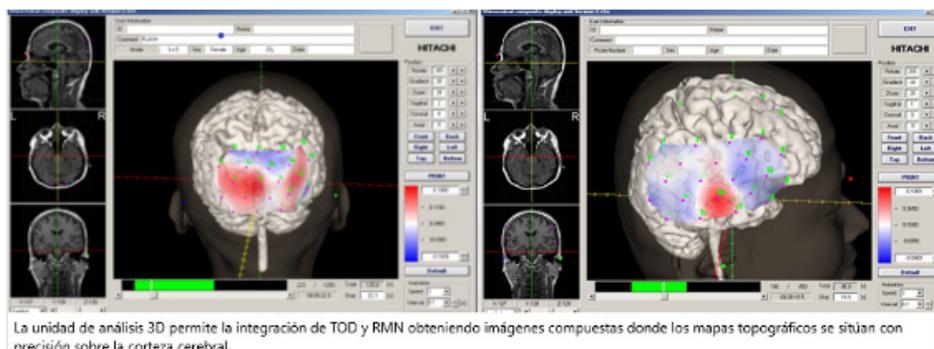
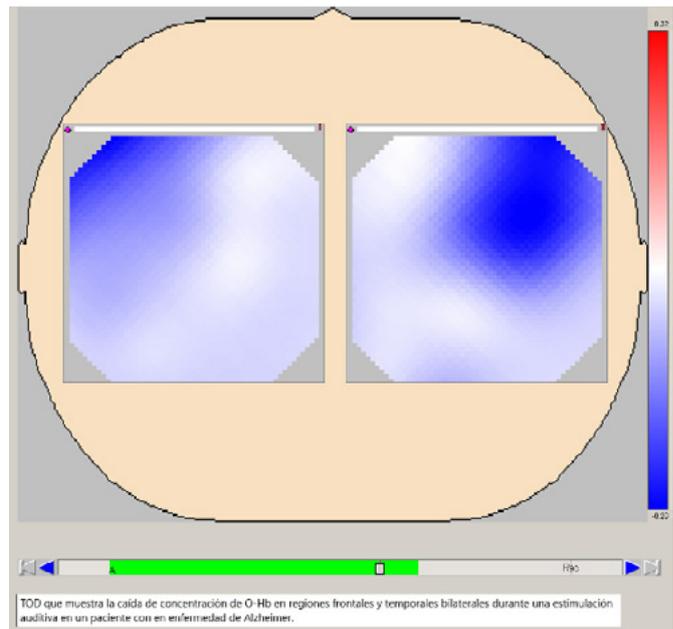
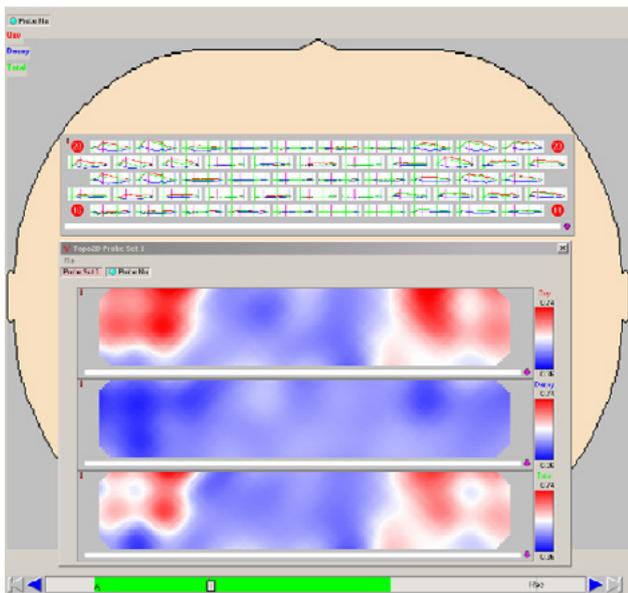
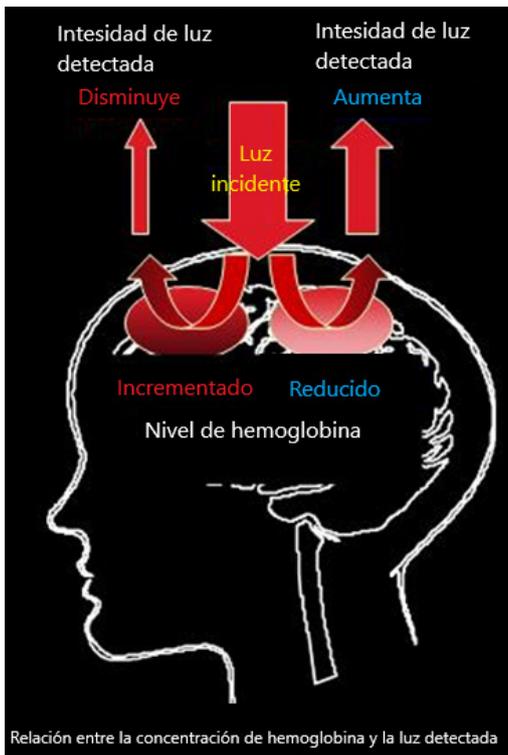


Los glóbulos rojos contienen cientos de moléculas de hemoglobina que transportan oxígeno. El oxígeno se une al grupo hemo en la molécula de hemoglobina.



Los emisores emiten luz cercana al infrarrojo que alcanza la corteza cerebral localizada a unos 2 cm de profundidad desde el cuero cabelludo. Los receptores situados a unos 3 cm detectan la luz resultante no absorbida por la hemoglobina.





BIBLIOGRAFIA

1. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977 Dec 23;198(4323):1264-7. doi: 10.1126/science.929199. PMID: 929199.
2. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Wray S, Reynolds EO. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet*. 1986 Nov 8;2(8515):1063-6. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90467-8. PMID: 2877225.
3. Maki A, Yamashita Y, Ito Y, Watanabe E, Mayanagi Y, Koizumi H. Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys*. 1995 Dec;22(12):1997-2005. doi: 10.1118/1.597496. PMID: 8746704.
4. Ehlis AC, Herrmann MJ, Plichta MM, Fallgatter AJ. Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res*. 2007 Oct 15;156(1):1-13. doi: 10.1016/j.psychres.2006.11.007. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17587553.
5. Chuang CC, Nakagome K, Pu S, Lan TH, Lee CY, Sun CW. Discriminant analysis of functional optical topography for schizophrenia diagnosis. *J Biomed Opt*. 2014 Jan;19(1):011006. doi: 10.1117/1.JBO.19.1.011006. PMID: 23989493.
6. Sato H, Aoki R, Katura T, Matsuda R, Koizumi H. Correlation of within-individual fluctuation of depressed mood with prefrontal cortex activity during verbal working memory task: optical topography study. *J Biomed Opt*. 2011 Dec;16(12):126007. doi: 10.1117/1.3662448. PMID: 22191924.
7. Watanabe E. [Applications of optical topography in neurosurgery]. *Brain Nerve*. 2007 May;59(5):459-66. Japanese. PMID: 17533971.
8. Hoshino T, Sakatani K, Katayama Y, Fujiwara N, Murata Y, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T. Application of multichannel near-infrared spectroscopic topography to physiological monitoring of the cortex during cortical mapping: technical case report. *Surg Neurol*. 2005 Sep;64(3):272-5. doi: 10.1016/j.surneu.2004.12.022. PMID: 16099265.
9. Park SW, Butler AJ, Cavalheiro V, Alberts JL, Wolf SL. Changes in serial optical topography and TMS during task performance after constraint-induced movement therapy in stroke: a case study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2004 Jun;18(2):95-105. doi: 10.1177/0888439004265113. PMID: 15228805; PMCID: PMC3572512.
10. Roldán M, Kyriacou PA. Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) in Traumatic Brain Injury (TBI). *Sensors (Basel)*. 2021 Feb 24;21(5):1586. doi: 10.3390/s21051586. PMID: 33668311; PMCID: PMC7956674.
11. Herrmann MJ, Langer JB, Jacob C, Ehlis AC, Fallgatter AJ. Reduced prefrontal oxygenation in Alzheimer disease during verbal fluency tasks. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Feb;16(2):125-35. doi: 10.1097/JGP.0b013e3180cc1fbc. Epub 2007 Nov 12. PMID: 17998307.

BIBLOGRAFIA

12. Richter MM, Herrmann MJ, Ehlis AC, Plichta MM, Fallgatter AJ. Brain activation in elderly people with and without dementia: Influences of gender and medication. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8(1):23-9. doi: 10.1080/15622970600960132. PMID: 17366346.
13. Sato H, Hirabayashi Y, Tsubokura H, Kanai M, Ashida T, Konishi I, Uchida-Ota M, Konishi Y, Maki A. Cerebral hemodynamics in newborn infants exposed to speech sounds: a whole-head optical topography study. *Hum Brain Mapp*. 2012 Sep;33(9):2092-103. doi: 10.1002/hbm.21350. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21714036; PMCID: PMC6870359.
14. Peña M, Maki A, Kovacic D, Dehaene-Lambertz G, Koizumi H, Bouquet F, Mehler J. Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 30;100(20):11702-5. doi: 10.1073/pnas.1934290100. Epub 2003 Sep 19. PMID: 14500906; PMCID: PMC208821.

OFTALMOHELIOSIS

CARLOS SEVILLANO, PASCUAL FÚSTER

Departamento de Neuro-Oftalmología
Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica
15165 Bergondo, A Coruña

Las oftalmoheliosis abarcan un grupo de enfermedades oculares relacionadas con la radiación solar^{1,2}.

El efecto nocivo de la radiación ultravioleta B (UV B) (Fig. 1) es el más estudiado, aunque la radiación ultravioleta A (UV A) también daña los tejidos^{1,3}. Se puede diferenciar en un análisis tisular entre el daño producido por la A y por la B mediante cambios específicos en las bases púricas y pirimidínicas⁴.

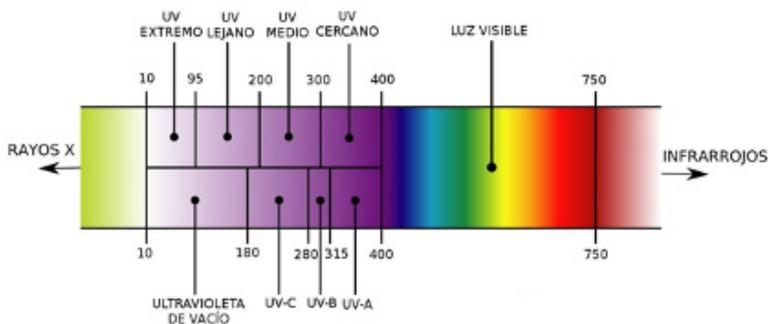


Fig. 1. Espectro de la luz (longitudes de onda expresados en nanómetros).

Ya en 1951 se sabía que la luz solar provocaba “cambios fotoquímicos, mecánicos y metabólicos” en el ojo⁵. Actualmente, se sabe que la córnea absorbe la radiación ultravioleta C, la más energética⁶, mientras que el humor acuoso filtra la infrarroja⁶ y una pequeña cantidad de luz entre 280 y 360 nm. El cristalino atrapa fundamentalmente UV A (y, en adultos, una porción de UV B)⁶ de tal modo que a la retina llega principalmente UV B. Salvando la miosis pupilar, no hay mecanismos capaces de modificar la cantidad de radiación que llega al polo posterior.

La radiación incidente (radiación solar directa + radiación reflejada por objetos cercanos) varía con la latitud, altitud y ángulo de incidencia, además de con otros factores como la polución, tiempo atmosférico, estación del año y hora del día^{1,2}. Modificando dichas variables se puede variar la radiación que penetra en el ojo. Hu et al.² aconsejan adoptar un giro de más de 40° con respecto a la luz incidente, porque, a partir de ese punto de rotación, el globo ocular recibe menos radiación UV.

La radiación UV es un factor dañino con efecto acumulativo^{3,7}, de modo que los cambios tisulares aumentan a medida que pasan los años. Por ello, la mayoría de estas patologías no sufren cambios estacionales. De entre ellas, solamente el DRR presenta un aumento estival⁸, resultando en nuestro caso una casuística de 35% verano, 23% primavera, 21% otoño e invierno.

Además, el aumento del agujero de la capa de ozono permite mayor paso de radiación UV¹, de tal forma que este tipo de radiación cobra mayor importancia en la actualidad.

Se ha observado la relación entre la radiación UV B y patologías del segmento anterior como el pterigium y la pinguécula^{1,2,9-11}, la neoplasia conjuntival (Fig. 2) y el melanoma (palpebral y conjuntival)^{1,2,11,12}. Asimismo, se ha detectado una asociación con los carcinomas palpebrales escamosos¹³ y de células basales¹⁴ y otras lesiones dermatológicas como la queratosis seborreica y el léntigo actínico¹⁵. También se ha asociado a la catarata^{1,2,9,11,12} y a patologías del segmento posterior como la DMAE y la retinopatía solar^{1,2,11,12}.



Fig. 2. Carcinoma conjuntival avanzado.

Diversos autores^{5,16-18,27} han estudiado la asociación del desprendimiento de retina regmatógeno (DRR) con la exposición solar pero sólo en uno de sus estudios¹⁶ se realizaron mediciones de la radiación incidente por lo que la relación con esta variable seguía sin demostrarse hasta que, este año, estudiamos esta relación hallando asociación entre DRR y radiación solar⁸. El efecto protector de la mayor pigmentación en el fondo de ojo, también descrito respecto a la retinopatía solar¹⁹, ocurre en el caso del DRR: en la raza negra la incidencia de DRR (0,2-1/100 000 habitantes)^{20,22} es mucho menor que en la caucásica (7-24/100 000 habitantes)⁸, sugiriendo una mayor adherencia del epitelio pigmentario retiniano²⁰. Nosotros creemos que, al presentar los individuos de raza negra mayor cantidad de melanina, tendrían mayor resistencia frente a la radiación solar, del mismo modo que presentan menor incidencia de cáncer de piel no melanoma²¹ e incluso baja casuística de tumores uveales²². En la misma línea, se encuentra menor riesgo de DRR en sujetos con iris muy oscuros²³, que podría tener la misma explicación al dejar entrar menor cantidad de radiación solar.



Fig. 3. Desprendimiento de retina regmatógeno inferior.

De un modo indirecto (pero teniendo relación con la radiación solar), la falta de luz también implica patología oftalmológica: la hipovitaminosis D, recientemente relacionada con la retinopatía diabética en diabetes tipo 1, hace que ésta sea más frecuente con poca exposición al sol²⁴. También se ha detectado un aumento de glaucoma de ángulo cerrado en zonas con menos horas de luz²⁵, porque ello implica un aumento de horas de midriasis pupilar (que favorece el cierre angular).

Desgraciadamente, la población general está insuficientemente concienciada con el uso de protección solar frente a estas patologías²⁶, por lo que deberían promoverse más campañas de prevención^{22,27}. La protección frente a ella, por tanto, sería aconsejable en toda la población y en especial en pacientes con riesgo de padecer estas patologías, siendo la barrera más adecuada la proporcionada por las gafas con filtro de protección ultravioleta^{6,26}. Debido a que la radiación UV es más dañina entre 270 y 320 nm de longitud de onda, la gafa ideal sería aquella que bloquease la radiación por debajo de 400 nm²⁶. Las lentes de contacto con filtro ultravioleta parecen tener el mismo valor que las gafas homónimas¹⁰. Wolffsohn et al.¹⁰ no encuentran diferencias en el daño conjuntival entre aquellos portadores de gafas de sol respecto a los que portaban gafas correctoras, pero aprecian mayor daño en aquellos que no llevaban ningún tipo de corrección óptica. En la misma línea, la emetropía (no necesitar gafa) es un factor de riesgo para la retinopatía solar⁶, al no requerir ningún tipo de corrección, de modo que la ametropía, por sí misma, sería un factor protector¹⁹ para cualquier patología que se asocie a la radiación solar.

En relación con la genética, además de la herencia, la influencia de factores externos sobre los genes, denominada epigenética^{28,29}, es de gran importancia³⁰. Entre estos factores destaca el clima, que puede provocar alteraciones en las denominadas "islas CpG": fragmentos específicos de la cadena de ADN que contienen guanina y citosina en los que la alteración bioquímica fundamental provocada por la radiación es la metilación^{28,29}. Berdasco et al.²⁸ encuentran islas CpG hipermetiladas en las membranas proliferativas extraídas de pacientes operados de DRR asociados a VRR (no así en el tejido fibrovascular de DR traccionales).

Además de patologías asociadas a síndromes con una genética ya definida (como el síndrome de Marfan con respecto al DR o mutaciones oncológicas propias para neoplasias), en la Tabla 1 recogemos diferentes alteraciones genéticas analizadas. Esto ejemplifica la susceptibilidad individual a la exposición solar.

Patología	Genes/moléculas implicadas
DRR ^{8,31}	COL2A1, CERS2, SS18, TSTA3, TIAM1, LDB32
Catarata ³²	SNP en EPHA2, CRYAA, SLC16A12, KCL1
Pterigium y la pinguécua ³⁰	Mutaciones en K-ras, p53
Neoplasia y melanoma conjuntival ³³	TERT, BRAF, NRAS, BAP1, PTEN, c-KIT, SF3B1
DMAE ³⁴	Factor H del complemento, SNP Y402H
Retinopatía solar ³⁵	SCA7

Tabla 1. Patologías relacionadas con la radiación solar y genes implicados.

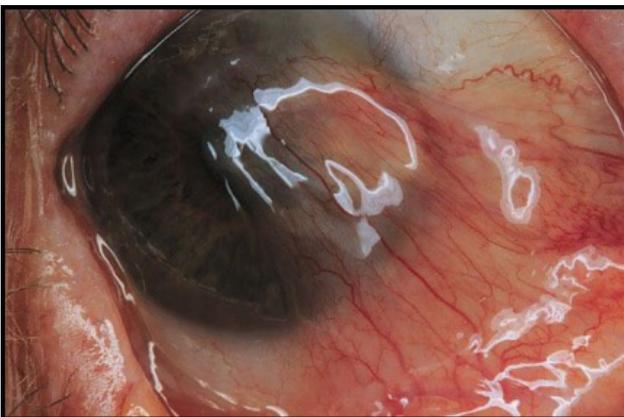


Fig. 4. Pterigium avanzado invadiendo córnea.

BIBLIOGRAFIA

1. Cullen AP. Ozone depletion and solar ultraviolet radiation: ocular effects, a United Nations Environment Programme perspective. *Eye contact lens*. 2011;37(4):185-90.
2. Hu L, Gao Q, Gao N, Liu G, Wang Y, et al. Solar UV exposure at eye is different from environmental UV: diurnal monitoring at different rotation angles using a manikin. *J Occup Environ Hyg*. 2013;10(1):17-25.
3. Malik D, Hsu T, Falatoonzadeh P, Cáceres-del-Carpio J, Tarek M, et al. Human retinal trans-mitochondrial cybrids with J or H mtDNA haplogroups respond differently to ultraviolet radiation: implication for retinal diseases. *Plos One*. 2014;9(6):e99003.
4. Pfeifer GP, Besaratinia A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11(1):90-7.
5. Panepinto V, Leone S. Sunlight as a determining factor of seasonal variations of retinal detachment; significance of statistical correlations of detachment and isolation. *Ann Ottalmol Clin Ocul*. 1951;77(12):493-500.
6. Begaj T, Schaal S. Sunlight and ultraviolet radiation-pertinent retinal implications and current management. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(2):174-92.
7. Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Rougier MB, Schweitzer C, et al. Vitreomacular adhesion and its association with age-related macular degeneration in a population-based setting: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2180-6.
8. Sevillano Torrado, C. (2021). Incidencia del desprendimiento de retina regmatógeno y su asociación con la radiación solar en el Área Sanitaria de Pontevedra-O Salnés. Tesis doctoral, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas. Área de Oftalmología. Universidade de Santiago de Compostela.
9. Saccá SC, Roszkowska AM, Izzotti A. Environmental light and endogenous antioxidants as the main determinant of non-cancer ocular diseases. *Mutat Res*. 2013;752(2):153-71.
10. Wolffsohn JS, Drew T, Sulley A. Conjunctival UV autofluorescence- prevalence and risk factors. *Contact Lens & anterior Eye*. 2014;37(6):427-30.
11. Qassim A, Viki M, Ng SK, Jersmann H, Casson RJ. Climate and season: the effects on ophthalmic diseases. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(4):385-39.
12. Gies P, van Deventer E, Green AC, Sinclair C, Tinker R. Review of the global solar UV index 2015 workshop report. *Health Phys*. 2018;114(1):84-90.
13. Kato H, Oda T, Watanabe S, Morita A. Facial distribution of squamous cell carcinoma in Japanese. *Exp Dermatol*. 2019 Feb;28 Suppl 1:72-74.

BIBLOGRAFIA

14. Costea CF, Turliuc MD, Sava A, Dimitriu G, Dumitrescu GF, et al. Periocular basal cell carcinoma: demographic, clinical, histological and immunohistochemical evaluation of a series of 39 cases. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(1):77-86.
15. Kavak A, Parlak AH, Yesildal N, Aydogan I, Anul H. Preliminary study among truck drivers in Turkey: effects of ultraviolet light on some skin entities. *J Dermatol.* 2008;35(3):146-50.
16. Ghisolfi A, Vandelli G, Marcoli F. Seasonal variation in rhegmatogenous retinal detachment as related to meteorological factors. *Ophthalmologica.* 1986;192:97-102.
17. Mansour AM, Hamam RN, Sibai TA, Farah TI, Mehio-Sibai A, et al. Seasonal variation of retinal detachment in Lebanon. *Ophthalmic Res.* 2009;41(3):170-4.
18. Bertelmann T, Cronauer M, Stoffelns B, Sekundo W. Seasonal variation in the occurrence of rhegmatogenous retinal detachment at the beginning of the 21st century. Study results and literature review. *Ophthalmologe.* 2011;108(12):1155-63.
19. American Academy of Ophthalmology. *Retina Vitreous 2007-2008; Section 12, Part II, chapter 11:253-80* (actualizado en 2019 en eyewikiaa.org).
20. Foos RY, Simons KB, Wheeler NC. Comparison of lesions predisposing to rhegmatogenous retinal detachment by race of subjects. *Am J Ophthalmol.* 198;96(5):644-9.
21. Fajuyigbe D, Young AR. The impact of skin colour on human photobiological responses. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29(6):607-18.
22. Nwosu SN, Ndulue JK, Akudinobi CU. Incidence and pattern of retinal detachment in a tertiary eye hospital in Nigeria. *Nigerian Journal of Ophthalmology.* 2014;22(2):69-72.
23. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Epidemiol.* 1993;137(7):749-57.
24. Lopes M, Laiginhas R, Madeira C, Neves JS, Barbosa M, Rosas V, et al. Association between Serum Vitamin D and Diabetic Retinopathy in Portuguese Patients with Type 1 Diabetes. *Acta Med Port* 2020 Jul 1;33(7-8):459-465
25. Zhu J, Xu Y, Wang H, Liu D, Zhu J, Wu H. The Seasonality of Acute Attack of Primary Angle-Closure Glaucoma in Beijing, China. *Sci Rep.* 2018 Mar 5;8(1):4036
26. Gies P, van Deventer E, Green AC, Sinclair C, Tinker R. Review of the global solar UV index 2015 workshop report. *Health Phys.* 2018;114(1):84-90.
27. Marques JP, Rodrigues C, Raimundo M. Variação sazonal e influencia de fatores meteorológicos na incidência de descolamentos regmatógenos da retina na zona centro de Portugal e na Madeira. *Oftalmologia.* 2016,40(1):9-18.
28. Berdasco M, Gómez A, Rubio MJ, Català-Mora J, Zanón-Moreno V, et al. DNA methylomes reveal biological networks involved in human eye development, functions and associated disorders. *Sci Rep.* 2017;7(1):11762.
29. Ricceri F, Trevisan M, Fiano V. Seasonality modifies methylation profiles in healthy people. *PLoS One.* 2014;9(9):e106846

BIBLOGRAFIA

30. Young AL, Cao D, Chu WK, Ng TK, Yip YWY, et al. The Evolving Story of Pterygium. *Cornea*. 2018 Nov;37 Suppl 1:S55-S57
31. Johnston T, Chandra A, Hewitt AW. Current understanding of the genetic architecture of rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmic Genet*. 2016;37(2):121-9.
32. Shiels A, Hejtmancik JF. Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts. *Exp Eye Res*. 2017 Mar;156:95-102
33. Van Poppelen NM, Van Ipenburg JA, Van den Bosch Q, Vaarwater J, Brands T, et al. Molecular Genetics of Conjunctival Melanoma and Prognostic Value of TERT Promoter Mutation Analysis. *Int J Mol Sci*. 2021 May 28;22(11):5784
34. García Layana A, Zarranz-Ventura J, Fernández Robredo P, Recalde S, Rodríguez de Córdoba S; Grupo Español de Investigación Cooperativa en DMAE. Genetics and ARMD: from the laboratory to the consulting room. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011 Apr;86(4):101-2
35. Yip G, Henao M, Huang LL. Retinal manifestations of spinocerebellar ataxia type 7 in two consecutive generations. *Retin Cases Brief Rep*. 2017 Winter;11 Suppl 1:S86-S89

04

ACTUALIDAD COVID-19



COVID PEDIÁTRICO

No se entiende completamente por qué el COVID-19 suele ser más leve en los niños. El grupo de **Kerstin B. Meyer**, del *Wellcome Sanger Institute* de Cambridge, en Reino Unido, examinaron las diferencias entre niños y adultos en su respuesta a la infección por SARS-CoV-2; analizaron pacientes pediátricos y adultos con COVID-19, así como individuos sanos, utilizando un perfil multiómico unicelular de muestras nasales, traqueales, bronquiales y de sangre emparejadas. En las vías respiratorias de individuos pediátricos sanos, observaron células que ya estaban en un estado activado por interferón, que después de la infección por SARS-CoV-2 se indujo aún más, especialmente en las células inmunes de las vías respiratorias. Las mayores respuestas de interferón innato pediátrico restringen la replicación viral y la progresión de la enfermedad. La respuesta sistémica en los niños se caracterizó por aumentos en los linfocitos ingenuos y un agotamiento de las células asesinas naturales, mientras que, en los adultos, las células T citotóxicas y las subpoblaciones estimuladas por interferón aumentaron significativamente. Las células dendríticas inician la señalización de interferón en la infección temprana. Los datos nasales y sanguíneos coincidentes muestran una fuerte respuesta de interferón en las vías respiratorias con la inducción de poblaciones sistémicas estimuladas por interferón, que se redujeron sustancialmente en pacientes pediátricos. Esto podría explicar el síndrome clínico más leve observado en los niños.

Yoshida, M., Worlock, K.B., Huang, N. et al. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature* 602, 321–327 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04345-x>.

DONACIÓN DE FÁRMACOS ANTI-COVID

Se ha puesto en marcha un programa para llevar antivirales orales contra la COVID-19 a países de ingresos bajos y medianos con una donación inicial de 100 000 ciclos del medicamento antiviral Paxlovid, que se distribuirá en nueve países del África subsahariana y Laos. El Consorcio de Inicio Rápido para el Tratamiento de COVID tiene como objetivo comenzar a tratar a las personas en estos países a fines de septiembre.

Han pasado menos de cuatro semanas desde el anuncio de que se había descubierto una variante de coronavirus cargada de mutaciones en el sur de África. Desde entonces, docenas de países de todo el mundo han reportado casos de Ómicron, incluido un número preocupante de infecciones en personas que han sido vacunadas o han experimentado infecciones previas por SARS-CoV-2.

Los informes de Sudáfrica han observado consistentemente una tasa más baja de hospitalización como resultado de las infecciones por Ómicron en comparación con las infecciones causadas por la variante Delta, que actualmente es responsable de la mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 a nivel mundial. El 14 de diciembre, la aseguradora de salud privada sudafricana *Discovery Health* en Johannesburgo anunció que el riesgo de hospitalización ha sido un 29% menor entre las personas infectadas con Ómicron, en comparación con las personas infectadas con una variante anterior. Esto ha alimentado las sugerencias de que Ómicron causa una enfermedad más leve que las variantes anteriores.

Existen resultados contradictorios en relación a las tasas de hospitalización que se reportan en diferentes países. El 13 de diciembre, Dinamarca publicó datos que mostraban que las tasas de hospitalización de las personas infectadas con Ómicron parecían estar a la par con las de las personas infectadas con otras variantes. Pero esta comparación se basó en solo unos 3400 casos de infección por Ómicron y 37 hospitalizaciones. Del mismo modo, un informe del 16 de diciembre del *Imperial College* de Londres no encontró evidencias de hospitalizaciones disminuidas por infecciones por Ómicron en comparación con Delta en Inglaterra, aunque esto se basó nuevamente en relativamente pocos casos. En general, los números aún son demasiado pequeños para sacar conclusiones firmes sobre la gravedad de la enfermedad causada por Ómicron.

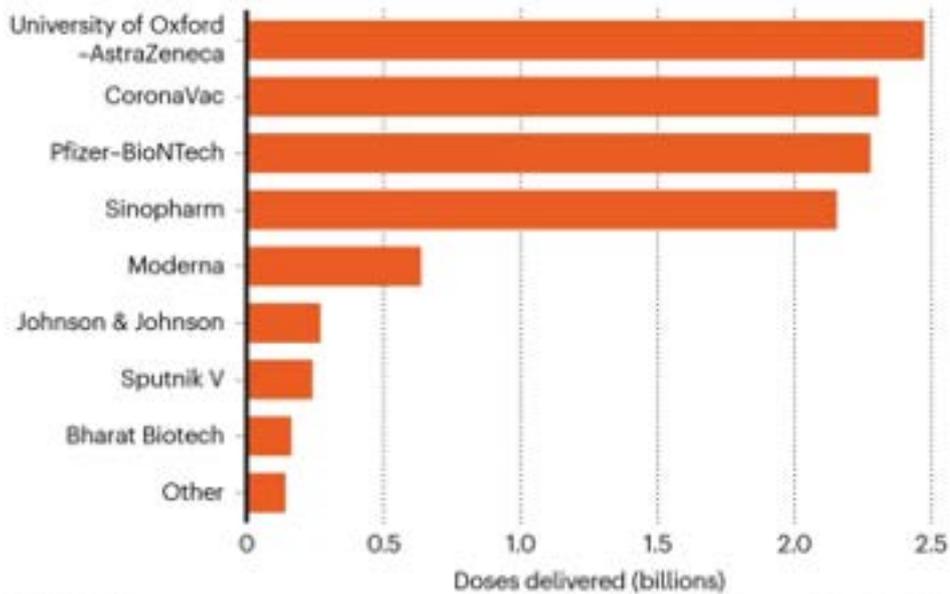
Más del 70% de la población en regiones muy infectadas con Ómicron ha tenido exposición previa al SARS-CoV-2, y alrededor del 40% ha recibido al menos una dosis de una vacuna contra la COVID-19. Esto hace que sea difícil desenredar los efectos de la inmunidad preexistente de las propiedades inherentes de la propia variante. Los estudios de laboratorio han sugerido que Ómicron podría ser capaz de evadir cierta inmunidad inducida por la vacuna COVID, y los primeros datos de la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido sugieren que las vacunas no son tan protectoras contra las infecciones por Ómicron como lo han sido contra otras variantes.

Los resultados de Sudáfrica sugieren que las tasas de hospitalización de los niños infectados con Ómicron son más altas que las observadas en oleadas anteriores. Pero los investigadores advierten nuevamente que esto no significa necesariamente que los niños sean más vulnerables a Ómicron que a Delta u otras variantes. Los niños tienen tasas más bajas de infección previa por coronavirus y vacunación que los adultos, lo que significa que sus niveles de inmunidad preexistente no son tan altos. Las tasas más altas de hospitalización en niños durante las primeras etapas de un brote también podrían reflejar una mayor capacidad hospitalaria, lo que permite el lujo de mantener a un niño en observación que de otro modo podría ser enviado a casa. El entorno en el que los niños están expuestos también puede desempeñar un papel: las exposiciones prolongadas en el hogar de un padre infectado podrían significar una mayor exposición inicial al virus que una exposición transitoria en la escuela.

Hace un año, las campañas de vacunación contra el COVID-19 apenas comenzaban. Ahora, más de 4400 millones de personas han recibido una o más dosis, aproximadamente el 56% de la población mundial. La vacunación de tantos en tan poco tiempo, tan pronto después del rápido desarrollo sin precedentes de las vacunas, ha salvado un gran número de vidas y es un triunfo para la ciencia y la investigación. Lamentablemente, las vacunas no se han compartido o adoptado equitativamente en todo el mundo, ni siquiera, a veces, dentro de las naciones. Pero el extraordinario despliegue de una gran cantidad de vacunas COVID-19, o la falta de ellas, ha sido una fuerza importante que ha dado forma a la política, la ciencia y la experiencia humana cotidiana en 2021. Más de ocho mil millones de dosis, en su mayoría de ocho vacunas favoritas, se han administrado en todo el mundo, la gran mayoría en 2021.

THE RACE TO VACCINATE

Nearly 10 billion doses of COVID-19 vaccine have been delivered around the world since mid-2020, 8.5 billion of which had been administered by late 2021. Eight different vaccines make up the vast majority of doses*.

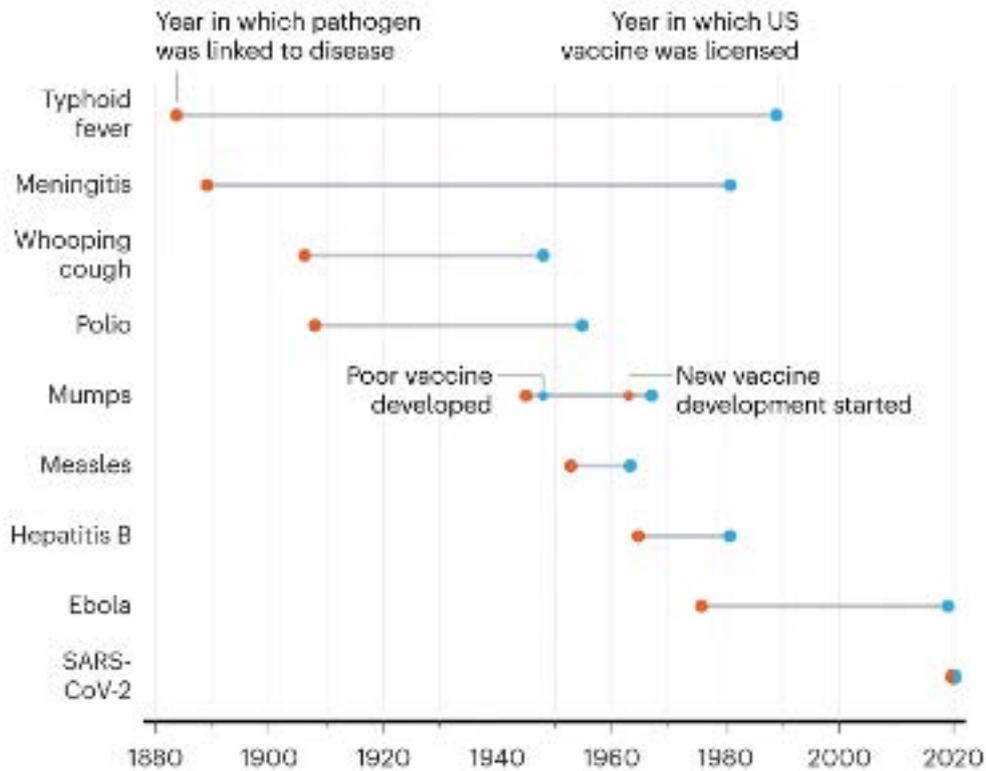


@nature

*Data as of 14 December 2021.

VACCINE INNOVATION

Most vaccines take years to develop, but scientists created multiple vaccines for SARS-CoV-2 within a year.

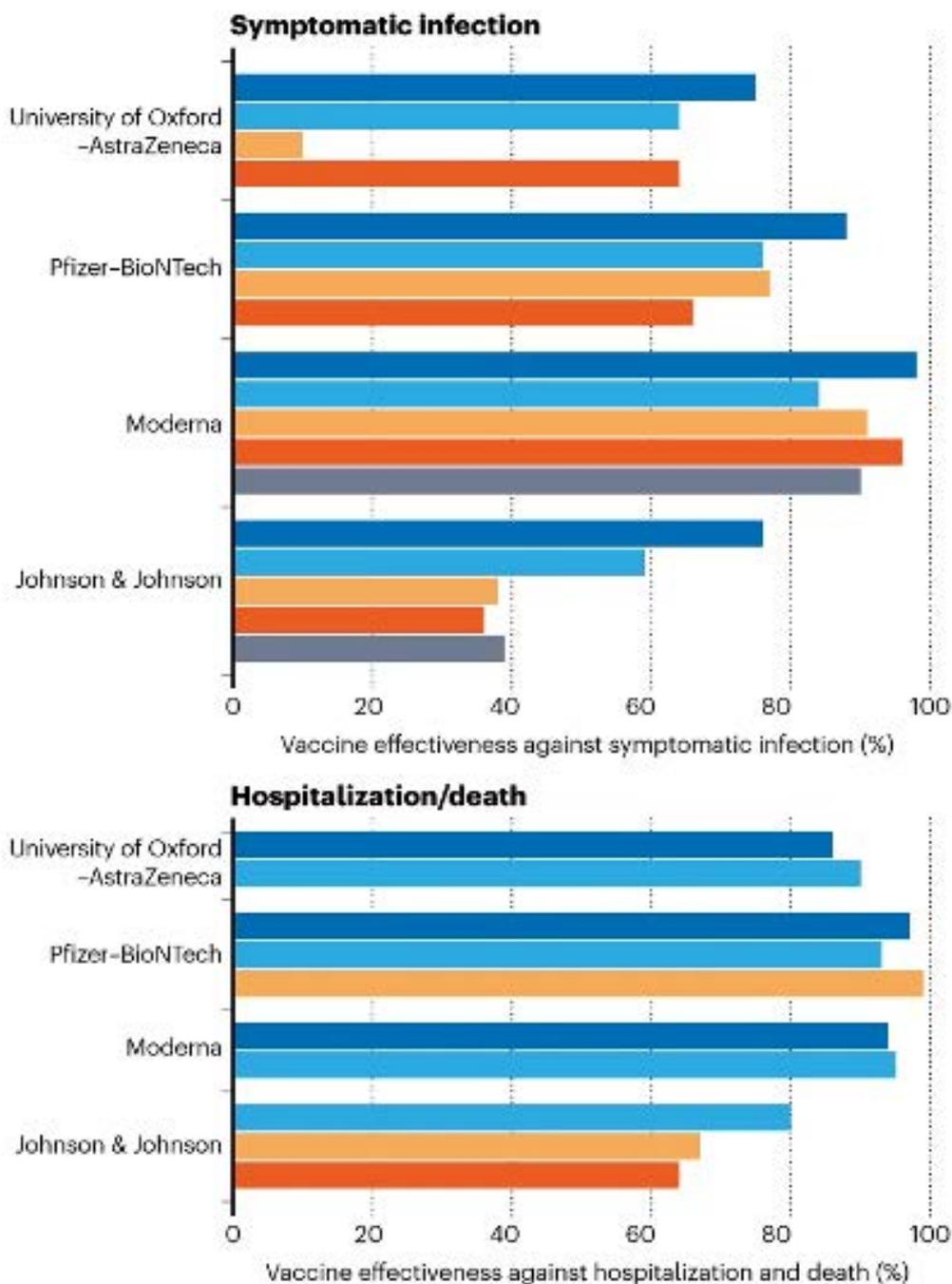


@nature

VARIANTS AND VACCINES

Over the course of the past year, the emergence of SARS-CoV-2 variants Alpha, Beta, Gamma, Delta and Mu has challenged the effectiveness of vaccines, although most have held their ground. How vaccines will fare in the face of highly mutated Omicron is yet to be determined*.

■ Alpha ■ Delta ■ Beta ■ Gamma ■ Mu

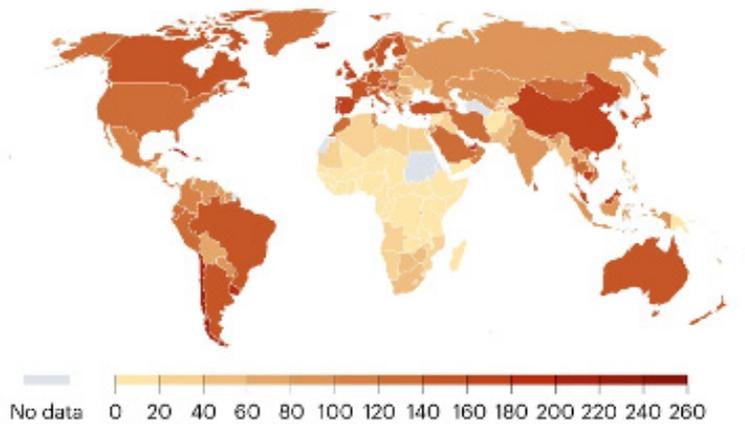


©nature

*Data as of 25 November. Estimates of vaccine effectiveness modelled by Airfinity, based on available data. Figures on effectiveness against hospitalization and death not available for all variants.

GLOBAL DOSES

Vaccines have been rolled out unevenly across the world, as shown by the number of COVID-19 vaccine doses administered per 100 people in the total population*.



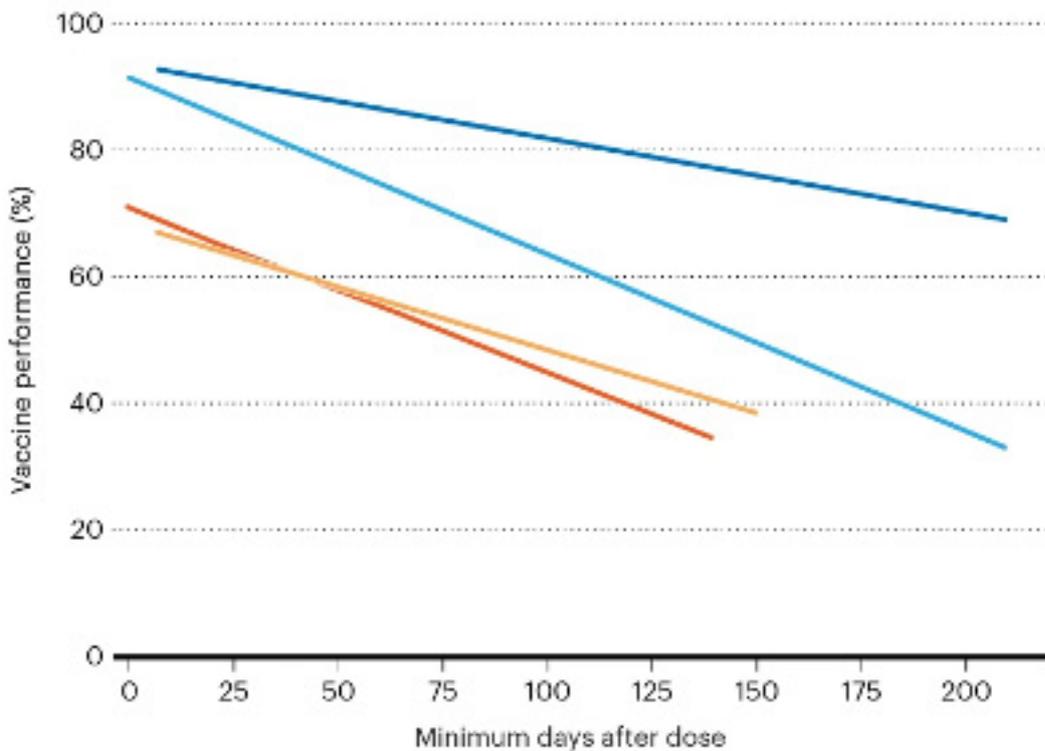
*Data as of 29 November 2021. Data don't reflect the number of people who have been vaccinated because some people have received two doses of a vaccine. Nature publications remain neutral with regard to contested jurisdictional claims in published maps.

enature

WANING IMMUNITY

The immunity conferred by COVID-19 vaccines, particularly to prevent infections, falls over time — as shown in these estimates of vaccine efficacy against Delta in the months following a second dose*

— AstraZeneca — Johnson & Johnson — Moderna — Pfizer-BioNTech



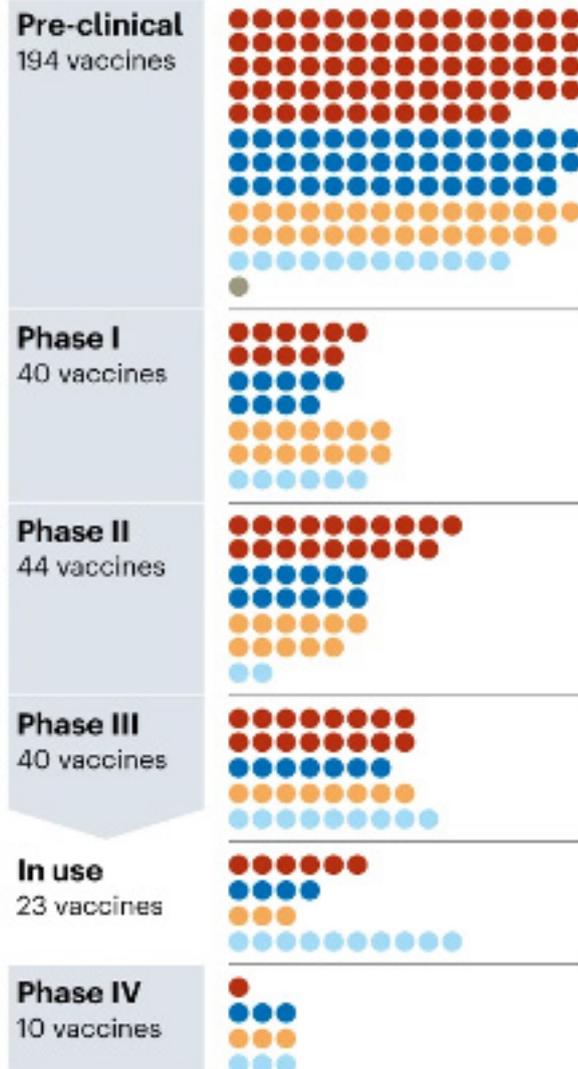
enature

*Data as of 25 November 2021. Estimates of vaccine effectiveness modelled by Airfinity, based on available data.

UNDER DEVELOPMENT

Researchers are developing more than 300 COVID-19 vaccines in addition to the 23 already in use around the world; 84 are in early-stage clinical trials and 40 are at much later stages of development*.

- Protein based
- Viral vector
- Nucleic acid
- Whole virus
- Bacterial antigen-spore expression vector



*Data as of 1 December 2021

©nature

Nature 600, 580-583 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03686-x>.

SOBREVALORACIÓN DE LAS VACUNAS

Las encuestas son una herramienta crucial para comprender la opinión pública y el comportamiento, y su precisión depende de mantener la representatividad estadística de sus poblaciones objetivo minimizando los sesgos de todas las fuentes. El aumento del tamaño de los datos reduce los intervalos de confianza, pero magnifica el efecto del sesgo de la encuesta: una instancia de la paradoja de Big Data. **Valerie C. Bradley** y colegas del Departamento de Estadística de la Universidad de Oxford, en Reino Unido, demostraron esta paradoja en las estimaciones de la aceptación de la vacuna COVID-19 de primera dosis en adultos estadounidenses del 9 de enero al 19 de mayo de 2021 a partir de dos grandes encuestas: Delphi-Facebook (alrededor de 250 000 respuestas por semana) y Census Household Pulse (aproximadamente 75 000 cada dos semanas). En mayo de 2021, Delphi-Facebook sobreestimó la absorción en 17 puntos porcentuales (14-20 puntos porcentuales con una imprecisión de referencia del 5%) y Census Household Pulse en 14 (11-17 puntos porcentuales con una imprecisión de referencia del 5%), en comparación con un punto de referencia actualizado retroactivamente que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades publicaron el 26 de mayo de 2021. Además, sus grandes tamaños de muestra condujeron a márgenes de error minúsculos en las estimaciones incorrectas. Por el contrario, un panel en línea de Axios-Ipsos con aproximadamente 1000 respuestas por semana, siguiendo las mejores prácticas de investigación de la encuesta, proporcionó estimaciones fiables y cuantificación de la incertidumbre. Los autores británicos descompusieron el error observado utilizando un marco analítico reciente para explicar la inexactitud en las tres encuestas y a continuación analizaron las implicaciones para la vacilación y la voluntad de vacunación. Una encuesta de 250 000 encuestados puede producir una estimación de la media de la población que no es más precisa que una estimación de una simple muestra aleatoria de tamaño 10. El mensaje central de este estudio es que la calidad de los datos importa más que la cantidad de datos, y que compensar la primera con la segunda es una proposición perdedora matemáticamente demostrable.

Bradley, V.C., Kuriwaki, S., Isakov, M. et al. Unrepresentative big surveys significantly overestimated US vaccine uptake. *Nature* 600, 695-700 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04198-4>.

LA COMBINACIÓN HETERÓLOGA DE VACUNAS ES MÁS EFICAZ QUE LA REVACUNACIÓN CON EL MISMO PRODUCTO

Tras las reacciones adversas graves a la vacuna AstraZeneca ChAdOx1-S-nCoV-19^{1,2}, las autoridades sanitarias europeas recomendaron que los pacientes menores de 55 años que recibieron una dosis de ChAdOx1-S-nCoV-19 recibieran una segunda dosis de la vacuna BNT162b2 de Pfizer como refuerzo. Sin embargo, la efectividad y la inmunogenicidad de este régimen de vacunación no se han probado formalmente. **Bruno Pozzetto** y colegas del CIRI (*Centre International de Recherche en Infectiologie*), de la *Université de Lyon*, en Francia, muestran que la combinación heteróloga chAdOx1-S-nCoV-19 y BNT162b2 confiere una mejor protección contra la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que la combinación homóloga BNT162b2 y BNT162b2 en un estudio observacional del mundo real de trabajadores de la salud ($n = 13,121$). Para comprender el mecanismo subyacente, los autores franceses realizaron una encuesta longitudinal de la inmunidad anti-pico conferida por cada combinación de vacunas. Ambas combinaciones indujeron fuertes respuestas de anticuerpos anti-pico, pero los sueros de individuos vacunados heterólogos mostraron una actividad neutralizante más fuerte independientemente de la variante del SARS-CoV-2. Este potencial neutralizador mejorado se correlacionó con el aumento de las frecuencias de las células B de memoria conmutadas y activadas que reconocen el dominio de unión al receptor SARS-CoV-2. La vacuna ChAdOx1-S-nCoV-19 indujo una respuesta IgG más débil pero una respuesta de células T más fuerte que la vacuna BNT162b2 después de la dosis de cebado, lo que podría explicar la complementariedad de ambas vacunas cuando se usan en combinación. Por lo tanto, el régimen de vacunación heterólogo podría ser particularmente adecuado para individuos inmunocomprometidos.

Pozzetto, B., Legros, V., Djebali, S. et al. Immunogenicity and efficacy of heterologous ChAdOx1-BNT162b2 vaccination. *Nature* 600, 701-706 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04120-y>.

DIEZ MILLONES Y MEDIO DE NIÑOS HUÉRFANOS POR COVID

Aproximadamente 10.5 millones de niños en todo el mundo tienen un padre o cuidador que murió de COVID-19, según un estudio de modelización. La cifra es un aumento dramático con respecto a estimaciones anteriores. Los expertos dicen que décadas de investigación sobre niños cuyos padres murieron de SIDA han revelado tres "aceleradores" que son la base para ayudar a los niños a recuperarse: apoyo educativo, asistencia económica y asistencia para el padre o cuidador restante. Identificar a los niños que necesitan ayuda y proporcionarla rápidamente es clave.

Hillis S. et al. Orphanhood and Caregiver Loss Among Children Based on New Global Excess COVID-19 Death Estimates. JAMA Pediatr. Published online September 6, 2022. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.3157.

05

BREVIALIA



MUTACIONES QUE CAUSAN RESISTENCIA A IVOSIDENIB EN EL COLANGIOCARCINOMA

El inhibidor de IDH1 Ivosidenib mejora los resultados para los pacientes con colangiocarcinoma con mutaciones en IDH1, pero inevitablemente desarrolla resistencia. Los mecanismos de resistencia y las estrategias para superar la resistencia son poco conocidos. **James M. Cleary** y su equipo del *Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center* en la *Harvard Medical School* de Boston, describen dos pacientes con colangiocarcinoma metastásico mutado en IDH1 R132C que desarrollaron resistencia adquirida a Ivosidenib. Después de la progresión de la enfermedad, un paciente desarrolló una mutación oncogénica IDH2, y el segundo paciente adquirió una mutación secundaria IDH1 D279N. Para caracterizar la supuesta mutación de resistencia a IDH1, se generaron células que expresan el doble mutante. *In vitro*, IDH1 R132H/D279N produce (R)-2HG de manera menos eficiente que IDH1 R132H. Sin embargo, su unión a Ivosidenib se ve afectada y conserva la capacidad de producir (R)-2HG y promover la transformación celular en presencia de Ivosidenib. El inhibidor mutante irreversible de IDH1 LY3410738 se une y bloquea la producción de (R)-2HG y la transformación celular por IDH1 R132H/D279N. Estos mecanismos de resistencia sugieren que los colangiocarcinomas mutados en IDH1 siguen dependiendo de (R)-2HG incluso después de un tratamiento prolongado con Ivosidenib. Se debe explorar la terapia secuencial con inhibidores de la IDH mutante como estrategia para superar la resistencia adquirida a los inhibidores mutantes de la IDH.

Cleary, J.M., Rouaisnel, B., Daina, A. et al. Secondary IDH1 resistance mutations and oncogenic IDH2 mutations cause acquired resistance to ivosidenib in cholangiocarcinoma. *npj Precis. Onc.* 6, 61 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00304-5>.

MAPAS ESPACIALES DE LA CORTEZA PIRIFORME EN EL OLFATO

Los olores son una parte fundamental del entorno sensorial utilizado por los animales para guiar comportamientos como el forrajeo y la navegación. Se cree que la corteza olfativa primaria (piriforme) es la principal región cortical para codificar la identidad del olor. **Cindy Poo et al.**, de la *Champalimaud Foundation*, en Lisboa, utilizando grabaciones de conjuntos neuronales en ratas que se mueven libremente realizando una tarea de elección espacial con olores, mostraron que las neuronas de la corteza piriforme posterior llevan una representación espacial robusta del entorno. Las representaciones espaciales piriformes tienen características de un mapa cognitivo aprendido, siendo más prominentes cerca de los puertos de olor, estables en contextos conductuales e independientes del impulso olfativo o la disponibilidad de recompensas. La precisión de la información espacial transportada por las neuronas piriformes individuales se predijo por la fuerza de su acoplamiento funcional al ritmo theta del hipocampo. Conjuntos de neuronas piriformes representaban simultáneamente la identidad del olor, así como las ubicaciones espaciales de los animales, formando un mapa de olor-lugar.

El olfato es fundamental para los animales que navegan por sus entornos en busca de recursos valiosos. Los animales utilizan instintivamente las memorias de olores para guiar las elecciones espaciales y los olores son ampliamente utilizados en el estudio de la memoria espacial y la navegación. Las estructuras corticales para la percepción del olor y la memoria espacial están vinculadas evolutivamente, formando juntos el alocórtex (que consiste en cortezas olfativas, hipocampales y entorrinales). Por lo tanto, los sistemas de olfato y memoria espacial están íntimamente relacionados, como lo reflejan el comportamiento animal, la evolución y la anatomía del circuito. Además, mientras que la corteza olfativa primaria (piriforme) recibe información sensorial directa a través de las neuronas de proyección del bulbo olfatorio, su arquitectura de circuito de tres capas comparte sorprendentes semejanzas con el hipocampo, con conexiones recurrentes ampliamente distribuidas y no estructuradas que son altamente plásticas. Esto ha provocado conjeturas de que estas estructuras implementan funciones de aprendizaje similares. Dada su arquitectura de circuito y conectividad, si la información espacial estuviera presente en la corteza piriforme (PCx) estaría bien posicionada para funcionar como parte del sistema de memoria espacial. PCx se divide en regiones PCx anterior (aPCx) y PCx posterior (pPCx). Si bien ambas regiones se caracterizan por circuitos recurrentes, aPCx recibe más entradas del bulbo olfatorio y otras regiones olfativas y se cree que subyace a la identificación y discriminación de olores, mientras que pPCx está más fuertemente conectado a regiones asociativas de orden superior y se sabe mucho menos sobre su función.

Poo, C., Agarwal, G., Bonacchi, N. et al. Spatial maps in piriform cortex during olfactory navigation. *Nature* 601, 595-599 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04242-3>.

AVANCES EN CÁNCER DE ESTÓMAGO

El cáncer gástrico es una enfermedad altamente agresiva. La expresión de la proteína HER2 se encuentra en aproximadamente el 20% de los cánceres gástricos. Para las personas que tienen un tumor HER2 positivo de este tipo, el uso de un anticuerpo (Trastuzumab), que bloquea la función de HER2, mejora los resultados cuando se administra con quimioterapia. La combinación de inmunoterapia con quimioterapia es beneficiosa para aquellas personas cuyos tumores gástricos carecen de expresión de HER2. Pero, ¿qué pasaría si la inmunoterapia se combinara con Trastuzumab y quimioterapia? ¿Podría eso mejorar los resultados para las personas con un cáncer gástrico HER2 positivo que se ha diseminado a otras partes del cuerpo? **Janjigian** y sus colegas investigaron estas preguntas clínicamente relevantes.

HER2 pertenece a una familia de receptores transmembrana llamados tirosina quinasa, y media la proliferación y el desarrollo celular. En varios tipos de cáncer humano, se han encontrado mutaciones promotoras de tumores (oncogénicas) en el gen que codifica HER2, y estas mutaciones se asocian con tumores agresivos que tienen un alto potencial de propagación a otros lugares del cuerpo (tumores metastásicos). Trastuzumab bloquea la señalización mediada por HER2, inhibiendo el ciclo celular.

Otro mecanismo de acción importante de Trastuzumab es su capacidad para unirse al receptor Fc de las células inmunes, especialmente las de las células asesinas naturales. Esto conduce a la activación y posterior reclutamiento de otros tipos de células inmunes además de las células asesinas naturales. Trastuzumab se introdujo por primera vez en la clínica para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, y aunque es eficaz en algunos casos cuando se usa solo, existe una mejor respuesta (sinérgica) cuando el tratamiento se combina con quimioterapia. En los pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo, la adición del tratamiento con Trastuzumab a la quimioterapia mejora la supervivencia en comparación con el uso de quimioterapia sola.

La combinación de bloqueo del punto de control inmunitario (que se dirige a la proteína PD-1) y quimioterapia se convirtió en un tratamiento estándar de atención (una terapia que se usa rutinariamente) en los Estados Unidos en 2021, porque aumenta la duración de la supervivencia de las personas con cánceres gástricos metastásicos. Este efecto terapéutico parece ser más fuerte en individuos cuyas células tumorales e inmunes expresan la proteína PD-L1. PD-1 tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema inmune a través de su interacción con PD-L1 y, por lo tanto, el bloqueo de PD-1 conduce a la activación de células inmunes (llamadas células T citotóxicas) que pueden matar las células cancerosas. Los estudios preclínicos

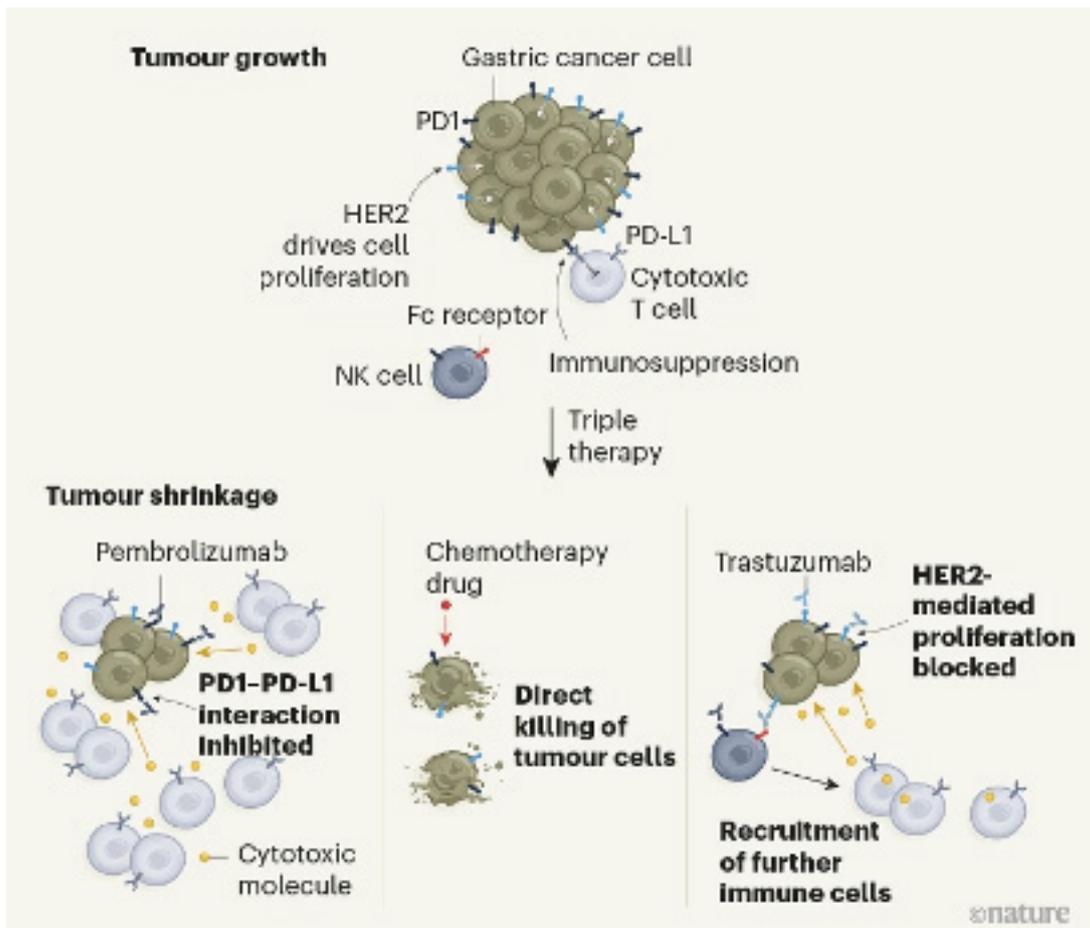
en animales han demostrado que el tratamiento con Trastuzumab conduce a un aumento de los niveles de células T citotóxicas, que posteriormente pueden ser estimuladas por el bloqueo de PD-1, lo que lleva a una mejor respuesta si se combinan anticuerpos dirigidos a HER2 y anticuerpos que bloquean PD-1.

Janjigian y sus colegas realizaron un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de fase III. Esto se centró en personas con cánceres HER-2 positivos no tratados previamente del estómago o la unión gastroesofágica que eran metastásicos o no susceptibles de tratamiento quirúrgico (irresecables). Los participantes recibieron un anticuerpo bloqueador de PD-1 (llamado Pembrolizumab) o un placebo, junto con Trastuzumab y la elección del médico tratante de uno de los dos regímenes de quimioterapia estándar de atención.

Los autores informan que, al combinar Pembrolizumab con quimioterapia y Trastuzumab, se observó una disminución sustancial en el tamaño del tumor (medida a través de una evaluación de la contracción del tumor que se denomina "respuesta objetiva") en el 74% de los individuos, en comparación con el 52% de las personas que recibieron placebo más quimioterapia y Trastuzumab. No solo respondieron más personas al tratamiento que contenía Pembrolizumab, sino que el tumor se redujo aún más en las personas que recibieron Pembrolizumab que en las que no lo hicieron. Por ejemplo, una respuesta completa (la desaparición de todas las localizaciones tumorales en las exploraciones) fue más frecuente con el tratamiento con Pembrolizumab que con el placebo (11% en comparación con el 3% de los individuos).

En la última década, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Una de las características más cruciales de la inmunoterapia es la duración de la respuesta. A diferencia de la mayoría de los tratamientos contra el cáncer, el efecto de la inmunoterapia en un subconjunto de pacientes se mantiene mucho después de que se haya interrumpido el tratamiento. Esto se conoce como la meseta, y corresponde al aplanamiento de las curvas de tiempo de supervivencia a medida que pasa el tiempo.

Aunque los resultados de Janjigian y sus colegas son impresionantes en términos de las respuestas tumorales, los hallazgos también exigen una interpretación cuidadosa. Los datos sobre la supervivencia libre de progresión (tiempo hasta que se reanude el crecimiento tumoral) y la supervivencia general (duración de la supervivencia) serán esenciales para comprender completamente los efectos a largo plazo del tratamiento propuesto. Se espera, que la mejora observada en las respuestas tumorales también conduzca a un mejor tiempo de supervivencia.



Nature 600, 608-609 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03458-7>.

Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Yañez, P. et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 600, 727-730 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3>.

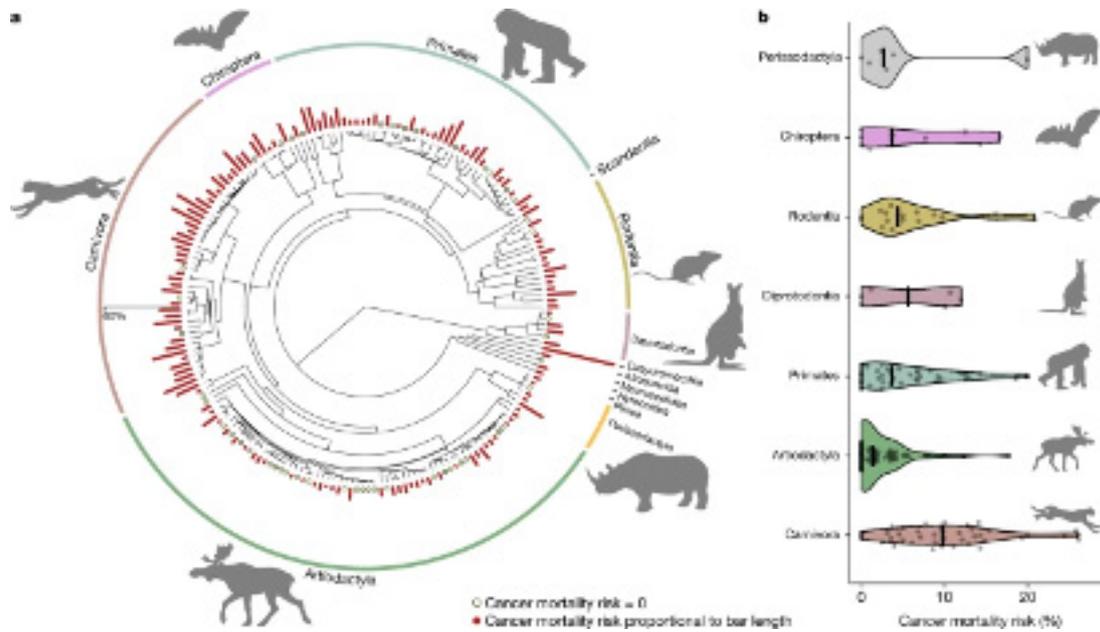
CÁNCER EN ANIMALES

El cáncer es una enfermedad ubicua de los metazoos, que se prevé que afecte desproporcionadamente a los organismos más grandes y longevos debido a su mayor número de divisiones celulares y, por lo tanto, a una mayor probabilidad de mutaciones somáticas. Si bien se ha documentado un riesgo elevado de cáncer con un mayor tamaño corporal y/o longevidad dentro de las especies, la paradoja de Peto indica la aparente falta de tal asociación entre los taxones. Sin embargo, falta evidencia empírica inequívoca para la paradoja de Peto, derivada de la dificultad de estimar el riesgo de cáncer en especies no modelo. **Orsolya Vincze** y colegas de la universidad de Montpellier y de la universidad de La Rochelle, en Francia, del *Institute of Aquatic Ecology*, en el *Centre for Ecological Research* de Debrecen, en Hungría, y del *Hungarian Department of Biology and Ecology*, en la *Babeş-Bolyai University* de Cluj-Napoca, en Rumanía, construyeron y analizaron una base de datos sobre la mortalidad relacionada con el cáncer utilizando datos sobre mamíferos adultos de zoológicos (110 148 individuos, 191 especies) y mapearon la mortalidad por cáncer controlada por edad al árbol de la vida de los mamíferos. Estos autores demostraron la universalidad y la alta frecuencia de los fenómenos oncogénicos en mamíferos, con diferencias sustanciales en la mortalidad por cáncer entre los principales órdenes de mamíferos. La distribución filogenética de la mortalidad por cáncer se asocia con la dieta, con los mamíferos carnívoros (especialmente los que consumen mamíferos) que enfrentan la mayor mortalidad relacionada con el cáncer. Además, proporcionaron evidencia inequívoca de los componentes del tamaño corporal y la longevidad de la paradoja de Peto al mostrar que el riesgo de mortalidad por cáncer es en gran medida independiente tanto de la masa corporal como de la esperanza de vida adulta en todas las especies. Estos resultados resaltan el papel clave de la evolución de la historia de la vida en la configuración de la resistencia al cáncer y proporcionan importantes avances en la búsqueda de defensas naturales contra el cáncer.

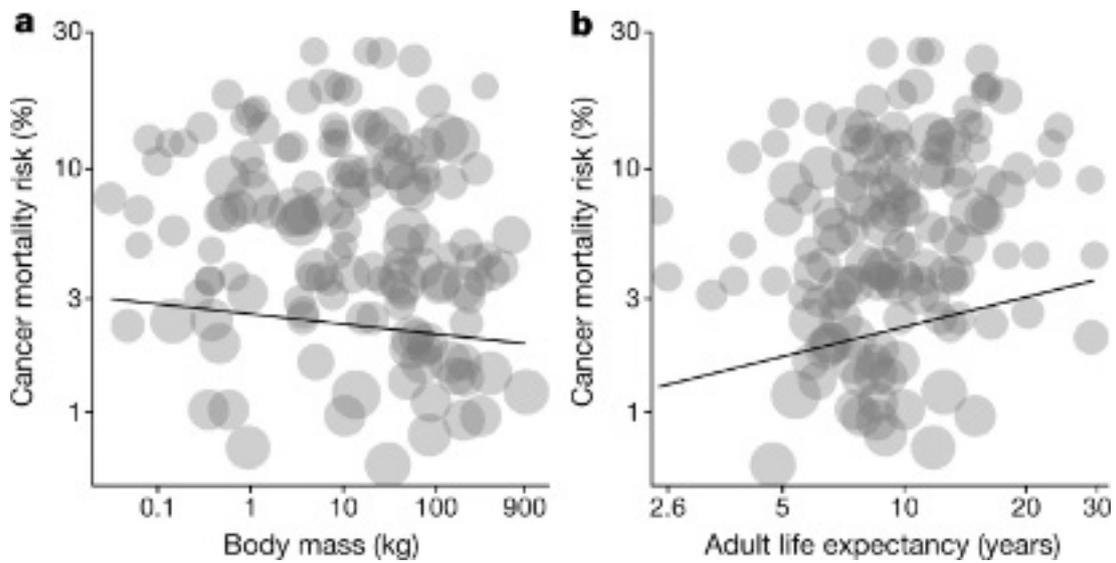
Los organismos multicelulares complejos se construyen de millones a cuatrillones de células, en última instancia, todas se derivan de una sola célula, el cigoto. A lo largo de la vida de los organismos y debido a diversos procesos mutacionales,

los linajes celulares tienden a acumular mutaciones. Si bien la mayoría de las mutaciones son inofensivas, algunas permiten que las células escapen al control del ciclo celular, crezcan y proliferen sin control, lo que resulta en cáncer. El cáncer es un proceso de varias etapas, donde se requiere un conjunto de mutaciones tanto para la iniciación como para la progresión maligna. Dado que toda división celular conlleva un riesgo de generación de mutaciones, los organismos con cuerpos grandes (compuestos por más células) y longevidades prolongadas (con un mayor tiempo para acumular mutaciones) deberían tener más probabilidades de desarrollar cáncer. De hecho, en los seres humanos y los perros, los individuos más grandes tienen más probabilidades de desarrollar cáncer que los más pequeños. Del mismo modo, el aumento de la edad es uno de los factores cancerígenos más potentes en especies en las que la etiología del cáncer está bien estudiada. Sin embargo, aunque la evidencia actual sugiere que el gran tamaño corporal y la longevidad prolongada resultan en un mayor riesgo de cáncer dentro de las especies, esta relación puede no mantenerse en todos los taxones.

Los datos limitados disponibles hasta ahora indican que los vertebrados no enfrentan riesgos claros de cáncer dependientes del tamaño a pesar de que su tamaño y longevidad varían según los órdenes de magnitud. Esto plantea un desafío lógico, formulado por primera vez por Sir Richard Peto, que señaló que, aunque los ratones tienen aproximadamente 1000 veces menos células y >30 veces más cortas que los humanos, su riesgo de carcinogénesis no es marcadamente diferente (acuñado como "la paradoja de Peto"). La paradoja de Peto es un enigma evolutivo que ha desconcertado a la comunidad científica y ha llevado a un animado debate sobre la evolución de los mecanismos anticancerígenos. A menudo se postula que la selección natural en gran tamaño o longevidad extendida es inherentemente inseparable de la evolución de las defensas contra el cáncer. El conocimiento obtenido de la investigación de la paradoja de Peto podría contribuir en gran medida a nuestro conocimiento sobre los mecanismos naturales contra el cáncer que potencialmente podrían aprovecharse para uso médico. Además, comprender la variación de la vulnerabilidad al cáncer entre especies es un siguiente paso importante en la salud y el bienestar de los animales. Si bien algunos estudios tuvieron como objetivo establecer la variación entre especies en el riesgo de cáncer, la mayoría de las estimaciones y análisis tienen limitaciones considerables. Estos incluyen pequeños tamaños de muestra entre especies o dentro de las especies, falta de información sobre la distribución por edades del cáncer, heterogeneidad de los datos (por ejemplo, sesgos debidos a la domesticación o combinación de datos de taxones múltiples) o falta de control de la relación filogenética entre especies. Además, el efecto de la longevidad se probó generalmente utilizando la muy debatida métrica de la vida útil máxima reportada. No obstante, se espera que la prevalencia del cáncer (el parámetro considerado exclusivamente por estudios anteriores) se correlacione con la esperanza de vida (el tiempo promedio vivido por los individuos en la población de interés), no con el potencial máximo de esperanza de vida (que logran muchos individuos), lo que hace que estos análisis sean intrínsecamente defectuosos.



Distribución del riesgo de mortalidad por cáncer en la filogenia de los mamíferos



Asociación entre el riesgo de mortalidad por cáncer y la masa corporal o la esperanza de vida adulta en los mamíferos

Vincze, O., Colchero, F., Lemaître, JF. et al. Cancer risk across mammals. *Nature* 601, 263-267 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04224-5>

DIVERSIDAD GENÉTICA EN GRASAS

El aumento de los niveles de lípidos en la sangre son factores de riesgo hereditarios de enfermedad cardiovascular con una prevalencia variada en todo el mundo debido a los diferentes patrones dietéticos y al uso de medicamentos. A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento, en particular mediante la reducción de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, las enfermedades cardíacas siguen siendo la principal causa de muerte en todo el mundo. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) de los niveles de lípidos en la sangre han dado lugar a importantes conocimientos biológicos y clínicos, así como a nuevos objetivos farmacológicos, para las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la mayoría de los GWAS se han realizado en poblaciones de ascendencia europea y pueden haber pasado por alto variantes genéticas que contribuyen a la variación del nivel de lípidos en otros grupos de ascendencia. Estos incluyen diferencias en las frecuencias de los alelos, los tamaños de los efectos y los patrones de enlace-desequilibrio.

Sarah E. Graham y el equipo de **Cristen J. Willer**, de la División de Cardiología en el Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Michigan, en Ann Arbor, llevaron a cabo un metaanálisis de descubrimiento genético de múltiples ascendencias y genoma completo de los niveles de lípidos en aproximadamente 1.65 millones de individuos, incluidos 350 000 de ancestros no europeos. Estos autores encontraron que el aumento de la diversidad en lugar de estudiar individuos adicionales de ascendencia europea da como resultado mejoras sustanciales en las variantes funcionales de mapeo fino y la portabilidad de la predicción poligénica (evaluada en aproximadamente 295 000 individuos de 7 grupos de ascendencia). También se lograron ganancias modestas en el número de *loci* descubiertos y variantes específicas de ascendencia. A medida que GWAS amplíe el énfasis más allá de la identificación de genes y la biología fundamental hacia el uso de variantes genéticas para la medicina preventiva y de precisión, una mayor diversidad de participantes conducirá a una aplicación más precisa y equitativa de las puntuaciones poligénicas en la práctica clínica.

El *Global Lipids Genetics Consortium* agregó los resultados de GWAS de 1 654 960 individuos de 201 estudios primarios que representan los siguientes cinco grupos de ascendencia genética: africanos o africanos mezclados (N = 99 432, 6.0% de la muestra); Asia oriental (N = 146 492, 8.9%); Europeos (N = 1 320 016, 79.8%); Hispanos (N = 48 057, 2.9%); y Asia meridional (N = 40 963, 2.5%). GWAS abarcó los siguientes cinco rasgos de lípidos en sangre: colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), triglicéridos (TG), colesterol total (TC) y colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (no HDL-C). De los 91 millones de variantes imputadas por el *Haplotype Reference Consortium* o *1000 Genomes Phase 3* que pasaron con éxito el control de calidad a nivel de variante, 52 millones de variantes estaban presentes en al menos 2 cohortes y tenían suficientes recuentos de alelos menores (>30 en el metaanálisis) para ser evaluados como una posible variante del índice.

Graham, S.E., Clarke, S.L., Wu, K.H.H. et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature* 600, 675-679 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04064-3>.

LA MICROFLORA INTESTINAL Y LA GANANCIA DE PESO AL DEJAR DE FUMAR

El tabaquismo constituye una de las principales causas mundiales de morbilidad y muerte prevenible, y la mayoría de los fumadores activos informan un deseo o un intento reciente de dejar de fumar. El aumento de peso inducido por el abandono del hábito de fumar (SCWG; 4.5 kg reportados como ganados en promedio por 6-12 meses, >10 kg año⁻¹ en el 13% de los que dejaron de fumar) constituye un obstáculo importante para la abstinencia de fumar, incluso bajo una ingesta calórica estable o restringida. **Leviel Fluhr** y **Eran Elinav**, del Departamento de Inmunología del *Weizmann Institute of Science*, en Rehovot, Israel, y de la *Division of Cancer-Microbiome Research*, en Heidelberg, Alemania, usaron un modelo de ratón para demostrar que fumar y dejar de fumar inducen un estado disbiótico que es impulsado por una afluencia intestinal de metabolitos relacionados con el humo del cigarrillo. El agotamiento del microbioma inducido por el tratamiento con antibióticos previene el SCWG. Por el contrario, el trasplante de microbioma fecal de ratones previamente expuestos al humo del cigarrillo en ratones libres de gérmenes ingenuos para la exposición al humo induce un aumento de peso excesivo en las dietas y cepas de ratón. Metabólicamente, el SCWG inducido por el microbioma implica una derivación concertada del huésped y el microbioma de la colina dietética a la dimetilglicina que impulsa una mayor cosecha de energía intestinal, junto con el agotamiento de un metabolito regulador cruzado para reducir el peso, la N-acetilglicina, y posiblemente por los efectos de otros metabolitos diferencialmente abundantes relacionados con el humo del cigarrillo. La dimetilglicina y la N-acetilglicina también pueden modular el peso y la inmunidad asociada al tejido adiposo en condiciones de no fumar. Las observaciones preliminares en una pequeña cohorte humana transversal respaldan estos hallazgos.

Fluhr, L., Mor, U., Kolodziejczyk, A.A. et al. Gut microbiota modulates weight gain in mice after discontinued smoke exposure. *Nature* 600, 713-719 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04194-8>.

LA GENÉTICA NO DEBE PROMETER COSAS IMPOSIBLES HOY DÍA

Algunas compañías de dudosa ética médica debieran reconsiderar sus ofertas comerciales, que no cuentan con el aval científico necesario, ni prometer información carente de veracidad y rigor. Estas compañías ofrecen pruebas que clasifican los embriones generados por fertilización *in vitro* (FIV) en función de su riesgo de desarrollar enfermedades complejas, como la esquizofrenia o las enfermedades cardíacas. Los científicos utilizan las contribuciones genéticas de cientos, miles o incluso millones de cambios de una sola letra de ADN en el genoma para calcular una "puntuación de riesgo poligénico", que estima la probabilidad de que alguien contraiga una enfermedad. Los críticos dicen que las pruebas no tienen el poder predictivo adecuado para muchas condiciones y que los resultados son susceptibles de una mala interpretación. Algunos advierten que estas pruebas no son éticas, presionando a los padres para que hagan un bebé "perfecto", reduciendo nuestra visión de lo que es aceptable en un niño y afianzando aún más las desigualdades de salud.

"Ella tiene los ojos de su madre", comienza el anuncio, "pero ¿también heredará su diagnóstico de cáncer de mama?" La voz suave en el video está promoviendo los servicios de *Genomic Prediction*, una compañía estadounidense que dice que puede ayudar a los futuros padres a responder a esta pregunta probando la genética de los embriones durante el tratamiento de fertilidad. Esta empresa de North Brunswick, Nueva Jersey, ofrece pruebas basadas en una década de investigación sobre "puntajes de riesgo poligénico", que calculan la probabilidad de que alguien contraiga una enfermedad sobre la base de un cálculo probabilístico por variaciones en el genoma.

Genomic Prediction y algunas otras compañías han estado utilizando estos puntajes para probar embriones generados por fertilización *in vitro* (FIV), lo que permite a los futuros padres elegir aquellos con el menor riesgo de enfermedades como la diabetes o ciertos tipos de cáncer, o seleccionar rasgos que no están relacionados con la enfermedad, como la inteligencia.

Las pruebas genéticas preimplantacionales (PGT) para trastornos genéticos raros y anomalías cromosómicas se han convertido en una práctica común en la industria de la FIV, con un valor de mercado superior a los 14 mil millones de dólares. Pero las pruebas para condiciones poligénicas (a menudo denominadas PGT-P) son mucho más nuevas, con solo un pequeño puñado de compañías que las venden en unos pocos países, incluidos los Estados Unidos y Brasil, donde en gran medida no está regulada.

En los Estados Unidos, las personas que se someten a FIV pueden solicitar que sus médicos ordenen PGT-P, que promete la detección de diversas afecciones, incluidos algunos tipos de cáncer, trastornos cardíacos, diabetes y esquizofrenia. Solo unos pocos cientos de personas lo han hecho. Pero si la experiencia con otras formas de PGT es una indicación, el uso de PGT-P podría dispararse: la proporción de ciclos de FIV que incluyeron formas más establecidas de PGT en los Estados Unidos aumentó del 13% en 2014 al 27% en 2016. Muchos están preocupados por las posibilidades que presenta PGT-P: los bioéticos han sido cautelosos durante mucho tiempo de intentar seleccionar la enfermedad y la discapacidad del acervo genético humano, y el alto coste de las pruebas podría afianzar aún más las desigualdades en salud.

Nature 609, 668-671 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02961-9>.

LO QUE ES MALO PARA UNA COSA PUEDE SER BUENO PARA OTRA Y VICEVERSA. CASO DE LA TALIDOMIDA PARA TRATAMIENTO DE LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son lesiones de flujo rápido que pueden ser destructivas y son las anomalías vasculares más difíciles de tratar. La embolización seguida de resección quirúrgica se usa comúnmente; sin embargo, la resección completa rara vez es posible y la resección parcial a menudo conduce a un empeoramiento dramático. La acumulación de datos implica una actividad angiogénica anormal en el desarrollo de las MAV. La Talidomida ha sido reportada como un inhibidor de la proliferación vascular. **Laurence M. Boon** y colegas de la División de Cirugía Plástica en el Centro de Anomalías Vasculares de las *Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain*, y del Instituto Duve de Genética Molecular Humana, en Bruselas, realizaron un estudio observacional experimental prospectivo que prueba los efectos del inhibidor de la angiogénesis Talidomida en 18 pacientes con una malformación arteriovenosa severamente sintomática que es refractaria a las terapias convencionales. Todos los pacientes experimentaron una rápida reducción del dolor, cese del sangrado y cicatrización de úlceras. Insuficiencia cardíaca resuelta en los tres pacientes afectados. Se observó una reducción de la vascularización en la arteriografía en dos pacientes. Una MAV pareció curarse después de 19 meses de Talidomida y un seguimiento de 8 años. Ocho MAV se mantuvieron estables después de un cese medio de la talidomida de 58 meses, y cuatro lesiones reaparecieron después de 11.5 meses. El tratamiento combinado con embolización permitió la reducción de la dosis en cinco pacientes con mejoría clínica. Los efectos secundarios de grado 3 fueron dependientes de la dosis, incluyendo astenia (n = 2) y eritrodermia (n = 2). Los resultados sugieren que la Talidomida es eficaz en el tratamiento del dolor crónico, el sangrado y la ulceración de las MAV extensas que son refractarias a la terapia convencional. Se necesitan estudios clínicos adicionales para confirmar la seguridad y eficacia del tratamiento con Talidomida en la MAV.

Boon, L.M., Dekeuleneer, V., Coulie, J. et al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformations. *Nat Cardiovasc Res* 1, 562-567 (2022). <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00080-2>.

CÉLULAS MADRE DE CORDÓN UMBILICAL PARA TRATAR HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA

Georg Hansmann y colegas del *Department of Pediatric Cardiology and Critical Care, Hannover Medical School*, en Hannover, y de la *European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network*, con sede en Berlín, reportan la aplicación de la terapia derivada de células madre mesenquimales del cordón umbilical humano (HUCMSC) para la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Una niña de 3 años de edad que presentó HAP hereditaria asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria y fue tratada durante 6 meses con infusiones intravasculares seriadas de medios condicionados (CM) de HUCMSC alogénicos mejoró notablemente en parámetros clínicos y hemodinámicos, con disminución de los marcadores plasmáticos de fibrosis vascular, lesión e inflamación. Un análisis comparativo de los datos de secuenciación de ARN unicelular recopilados de tres HUCMSC y dos controles de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) identificó ocho grupos celulares comunes, todos los cuales indicaron un potencial regenerativo específico para HUCMSC. Las propiedades de las HUCMSC se validaron mediante la cuantificación no dirigida sin etiquetas de la célula y el proteoma CM, lo que sugiere una mayor actividad de las vías de regeneración, autofagia y antiinflamación y la función mitocondrial. El análisis de prostaglandinas demostró un aumento de la secreción HUCMSC de prostaglandina E2, conocida por su capacidad regenerativa. Se justifican estudios clínicos prospectivos adicionales para confirmar y explorar más a fondo los beneficios de la terapia derivada de HUCMSC para la HAP.

Hansmann, G., Chouvarine, P., Diekmann, F. et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Nat Cardiovasc Res* 1, 568-576 (2022). <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00083-z>.

MORTALIDAD POR VIRUELA DEL MONO

El brote mundial de viruela del mono ha causado algunas muertes, pero la tasa de mortalidad es más baja de lo esperado a partir de los datos históricos. De las más de 57 000 personas confirmadas que han tenido infecciones por viruela del mono, al menos 22 han muerto, lo que representa una tasa de mortalidad de aproximadamente 0.04%. Eso es significativamente menos que el 1-3% que se ha reportado durante los brotes causados por una cepa viral similar en África Occidental en las últimas décadas. Todo esto ha hecho que los investigadores reevalúen lo que pensaban que sabían sobre la viruela del mono grave.

En realidad, la verdadera tasa de mortalidad es casi con certeza más alta que las estimaciones actuales: los países de algunas partes del mundo, incluida África, podrían no estar capturando todas las muertes durante este brote porque tienen recursos limitados para las pruebas y la vigilancia. Y aún podría aumentar, especialmente si el virus se propaga más ampliamente entre las personas con alto riesgo de enfermedad grave, como los niños, las personas mayores y las personas con sistemas inmunológicos gravemente comprometidos.

Aún así, para la comunidad que hasta ahora ha sido la más afectada, hombres jóvenes y de mediana edad que tienen relaciones sexuales con hombres, la enfermedad puede ser "extremadamente dolorosa" y ha estado "causando mucho sufrimiento". El dolor surge de lesiones distintivas llenas de líquido que causa la enfermedad. Aunque algunas personas han sido hospitalizadas por complicaciones potencialmente mortales, como dificultad para respirar o hinchazón del cerebro, ha sido más común ver a personas hospitalizadas para el manejo del dolor.

En el brote actual, los médicos han estado viendo menos lesiones en general que en brotes anteriores en África. Pero una mayor proporción de lesiones están apareciendo en los tejidos de la mucosa del cuerpo. Anteriormente, las lesiones aparecían principalmente en la piel, en las manos, los pies y las caras de las personas. Las lesiones mucosas no son inherentemente más graves, pero agravan el tejido sensible, por lo que pueden causar un dolor inmenso e interferir con la deglución, comer o beber cuando está en la garganta, u orinar y defecar cuando está en las áreas genitales y rectales. Estas lesiones también son más difíciles de identificar y caracterizar que las lesiones cutáneas. Eso significa que la escala de gravedad de la viruela del mono recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que utiliza el número de lesiones como un indicador de la gravedad de la enfermedad, podría necesitar un ajuste fino.

Hasta ahora, durante el brote mundial, se han producido muertes por viruela del mono en al menos diez países, incluidos Brasil, India, Nigeria y España. Se están realizando esfuerzos para comprender cómo el virus contribuyó a estas muertes. Algunas personas que murieron, incluida una en los Estados Unidos y otra en México, estaban gravemente inmunocomprometidas y tenían enfermedades graves distintas de la viruela del mono. (Estas muertes aún no han sido reconocidas como relacionadas con la viruela del mono por la OMS).

Dos personas que murieron en España desarrollaron encefalitis, y no tenían otros factores de riesgo conocidos. Sobre la base de datos previos sobre la viruela del mono, estas muertes son alarmantes, pero no totalmente sorprendentes. La encefalitis es una complicación rara pero grave de muchas enfermedades virales, incluidas las causadas por el herpes simple y el virus del Nilo Occidental, y se sabe que ocurre en personas sanas que se infectan. Todavía no se sabe si la encefalitis por viruela del mono ocurre como resultado de que el virus infecta los tejidos cerebrales o debido a una respuesta inmune excesiva que causa hinchazón cerebral. Los investigadores también han visto convulsiones y encefalitis en personas con viruela del mono durante brotes anteriores: una revisión de la literatura anterior sobre la viruela del mono publicada el 8 de septiembre encontró síntomas neurológicos graves en menos del 3% de las 1512 personas analizadas.

Se necesita más investigación para comprender qué individuos están en mayor riesgo de desarrollar viruela del mono grave, y qué rutas de transmisión podrían ser más peligrosas. Después de un brote de 2003 en los Estados Unidos, cuando un cargamento de roedores de Ghana propagó el virus a perros de las praderas en Illinois e infectó a más de 70 personas, los investigadores notaron que la gravedad de la enfermedad difería según la ruta de exposición. Las personas que fueron arañadas o mordidas por animales infectados tendían a tener una enfermedad más grave que las personas que estaban expuestas a gotitas respiratorias y partículas de los animales. Aunque la mayoría de las infecciones en el brote actual han resultado del contacto sexual cercano, el sitio en el cuerpo que el virus infecta por primera vez, la piel frente al tejido de la mucosa, podría dictar la gravedad de la enfermedad.

También se necesitan más datos para comprender si los efectos de un caso grave de viruela del mono pueden persistir después de que una infección desaparezca. Es común ver cicatrices en los sitios de lesiones anteriores. La cicatrización no solo podría desencadenar el estigma y la depresión, sino que también podría causar inflamación al contraer los canales corporales como el esófago y el colon.

Nature 609, 663 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02931-1>.

EL GEN MUTANTE QUE DIFERENCIA AL HOMO SAPIENS DE LOS NEANDERTALES

Una mutación presente en los humanos modernos parece impulsar un mayor crecimiento neuronal que una versión antigua de homínidos.

Hace más de 500 000 años, los antepasados de los neandertales y los humanos modernos estaban migrando por todo el mundo cuando una mutación genética fundamental hizo que algunos de sus cerebros mejoraran repentinamente. Esta mutación aumentó drásticamente el número de células cerebrales en los homínidos que precedieron a los humanos modernos, probablemente dándoles una ventaja cognitiva sobre sus primos neandertales.

Cuando los investigadores informaron por primera vez la secuencia de un genoma neandertal completo en 2014, identificaron 96 aminoácidos, los bloques de construcción que componen las proteínas, que difieren entre los neandertales y los humanos modernos, así como algunos otros ajustes genéticos. Los científicos han estado estudiando esta lista para saber cuál de estos cambios ayudó a los humanos modernos a superar a los neandertales y otros homínidos.

Para los neurocientíficos **Anneline Pinson** y **Wieland Huttner** en el Instituto Max Planck de Biología Celular Molecular y Genética en Dresden, Alemania, un gen destacó. TKTL1 codifica una proteína que se produce cuando el cerebro de un feto se está desarrollando por primera vez. Una mutación en la versión humana cambió un aminoácido, lo que resultó en una proteína que es diferente de las que se encuentran en los antepasados de los homínidos, los neandertales y los primates no humanos. Los investigadores sospecharon que esta proteína podría aumentar la proliferación de células progenitoras neurales, que se convierten en neuronas, a medida que el cerebro se desarrolla, específicamente en un área llamada neocorteza, una región involucrada en la función cognitiva. Esto podría contribuir a la ventaja cognitiva de los humanos modernos.

Para probar su teoría, Pinson y su equipo insertaron la versión humana o ancestral de TKTL1 en los cerebros de embriones de ratón y hurón. Los animales con el gen humano tenían significativamente más células progenitoras neurales. Cuando los investigadores diseñaron células del neocórtex de un feto humano para producir la versión ancestral, encontraron que el tejido fetal producía menos células progenitoras y menos neuronas de lo que normalmente lo haría. Lo mismo fue cierto cuando insertaron la versión ancestral de TKTL1 en organoides cerebrales, mini estructuras similares al cerebro cultivadas a partir de células madre humanas.

Los registros fósiles sugieren que los cerebros humanos y neandertales eran aproximadamente del mismo tamaño, lo que significa que la neocorteza de los humanos modernos es más densa u ocupa una porción más grande del cerebro. Huttner y Pinson se sorprendieron de que un cambio genético tan pequeño pudiera afectar el desarrollo neocortical tan drásticamente. Pudo haber sido una mutación casual que tuvo enormes consecuencias.

Pinson dice que la versión neandertal de TKTL1 es rara entre los humanos de hoy, pero agrega que se desconoce si la mutación causa alguna enfermedad o diferencias cognitivas. La única forma de demostrar que tiene un papel en la función cognitiva sería diseñar genéticamente ratones o hurones que tengan la forma humana del gen y comparar su comportamiento con el de los animales que expresan la versión ancestral.

La expansión evolutiva de la neocorteza y el aumento concomitante en la producción de neuronas se consideran una base para el aumento de las capacidades cognitivas que ocurrió durante la evolución humana. Los análisis de Endocast revelan que el volumen endocraneal de los humanos modernos y los neandertales fue similar, lo que sugiere un tamaño similar del cerebro y la neocorteza. Pero no está claro si un tamaño similar de neocorteza implica una producción similar de neuronas neocorticales.

La transcetolasa similar 1 (TKTL1) es un gen de la familia de las transcetolasas que en la neocorteza humana fetal se expresa preferentemente en las dos clases de neuroprogenitores, los progenitores apicales en la zona ventricular y los progenitores basales en la zona subventricular. La última clase de neuroprogenitores comprende dos tipos principales, los progenitores intermedios basales (bIP) y la glía radial basal (bRG, también llamada glía radial externa). Los bRG exhiben procesos celulares que promueven su capacidad de autoamplificarse, y son del tipo neuroprogenitor considerado como un impulsor del aumento en la producción de neuronas corticales, que es un sello distintivo de la evolución de la neocorteza humana. Reflejando su polaridad celular, los bRG sufren repetidas divisiones asimétricas que autorrenovan el bRG y generan una neurona cada uno. De este modo, los bRG generan más neuronas a lo largo del tiempo que el otro tipo de neuroprogenitores basales generadores de neuronas, los bIP carentes de proceso cuyas divisiones neurogénicas son de autoconsumo simétrico. TKTL1 es una de las pocas proteínas con una sola sustitución de aminoácidos que se encuentra en esencialmente todos los humanos actuales, pero ausente de los humanos arcaicos extintos, los neandertales y denisovanos, y otros primates. Esta sustitución de aminoácidos específicos humanos en TKTL1 es una lisina en simios y humanos arcaicos, pero una arginina en humanos modernos. Por lo tanto, se investigó: (i) si TKTL1 tiene un papel en el desarrollo de la neocorteza y afecta el número de neuroprogenitores; y (ii) si tanto el TKTL1 arcaico (aTKTL1) como el TKTL1 humano moderno (hTKTL1) ejercen efectos similares sobre los neuroprogenitores durante el desarrollo de la neocorteza.

Cuando se expresa en neocórtex embrionario de ratón, que carece de expresión de TKTL1, hTKTL1 aumentó la abundancia de bRG sin afectar la de los bIP y la de los progenitores apicales. El efecto de TKTL1 sobre la abundancia de bRG se limitó a hTKTL1; aTKTL1, que difiere solo por un aminoácido, no pudo aumentar la abundancia de bRG. La mayor abundancia de bRG en la expresión de hTKTL1 resultó en un aumento en la producción de neuronas corticales a lo largo del tiempo, específicamente de las neuronas de la capa superior nacidas tardíamente en lugar de las neuronas de capa profunda nacidas temprano. En el neocórtex de hurón en desarrollo plegado (giroencefálico), la expresión de hTKTL1 aumentó no solo la abundancia de bRG, sino también la proporción de bRG con múltiples procesos, un sello distintivo de bRG que puede autoamplificarse. Como consecuencia de este efecto, el tamaño del giro aumentó.

En la neocorteza humana fetal, hTKTL1 fue esencial para mantener el número completo de bRG, ya que el knockout hTKTL1 mediado por CRISPR-Cas9 en el tejido neocortical humano fetal redujo este número. Para demostrar aún más la relevancia de este efecto, los autores convirtieron hTKTL1 a la variante neandertal aTKTL1 en células madre embrionarias humanas y generaron estructuras minicerebrales llamadas organoides cerebrales. Los organoides que expresan aTKTL1 contenían menos bRG y neuronas, por lo tanto, la sustitución de lisina a arginina específica para humanos en hTKTL1 es esencial para mantener el número completo de bRG y neuronas en este modelo de cerebro humano. En la neocorteza humana fetal, la expresión de hTKTL1 en neuroprogenitores aumentó durante el curso de la neurogénesis y fue particularmente alta en el lóbulo frontal en desarrollo en comparación con el lóbulo occipital en desarrollo.

En cuanto a su mecanismo de acción, hTKTL1 aumentó la abundancia de bRG a través de dos vías metabólicas, la vía de la pentosa fosfato (PPP) seguida de la síntesis de ácidos grasos. La inhibición de la PPP o de la síntesis de ácidos grasos, utilizando una variedad de inhibidores específicos, suprimió completamente el aumento inducido por hTKTL1 en la abundancia de bRG en neocorteza embrionaria de ratón y redujo el número de bRG en el tejido neocortical humano fetal. Esta acción metabólica de hTKTL1, pero no aTKTL1, en bRG resultó en un aumento en la concentración de acetil-coenzima A, el metabolito crítico para la síntesis de ácidos grasos. Esto sugiere que hTKTL1, pero no aTKTL1, promueve la síntesis de lípidos de membrana que contienen un cierto tipo de ácido graso que se requieren para el crecimiento de los procesos de bRG y, por lo tanto, para el aumento de la abundancia de bRG.

Basándonos en que la expresión de TKTL1 en la neocorteza humana fetal es particularmente alta en el lóbulo frontal en desarrollo, esta mutación, que causa un cambio en solo un aminoácido, podría ser la causa de que la neurogénesis neocortical en humanos modernos fuese mayor que en los neandertales, en particular en el lóbulo frontal.



-
Nature 609, 665-666 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02895-2>.

Pinson A et al. Human TKTL1 implies greater neurogenesis in frontal neocortex of modern humans than Neanderthals. SCIENCE, 9 Sep 2022, Vol 377, Issue 6611, DOI: 10.1126/science.abl6422.

06

VOCES



¿ANCLAJE SOLIDARIO?

MIGUEL NIETO

Puedo prometer y prometo que la fotografía no está trucada. Tampoco coloreada. Así luce, tal cual, el ancla que en la plaza de La Fontanilla ha venido a sustituir a la Venus. Esta fuente, habrá que reconocerlo, sirve para cualquier roto y procurarse descosidos. Cromáticos, por ejemplo, una suerte de banco de pruebas para retos ornamentales. Cada vez más rompedores. Incluso de retinas. ¿Presuntamente solidarios? ¿Ucrania resiste? ¿De verdad que van por ahí los... bueno, ya saben?

El lugar reúne condiciones: mucho tránsito, bien visible, luminoso, entorno amable... Un pasen y vean privilegiado. Asistimos a un afán municipal novedoso, quién sabe si reivindicativo. Hay método, se supone meditado. Primero se vacía la pileta y se prepara para el nuevo inquilino, que debe llegar embalado con rigor (mortis), como si de preservar una momia se tratase. Deben rescatarse de lugares ignotos: la sirenita llevaba años desaparecida en combate y el ancla sin buque –mercante, no de guerra– al que amarrarse. Luego viene el relevo, el aquí te pongo allí te reubico.

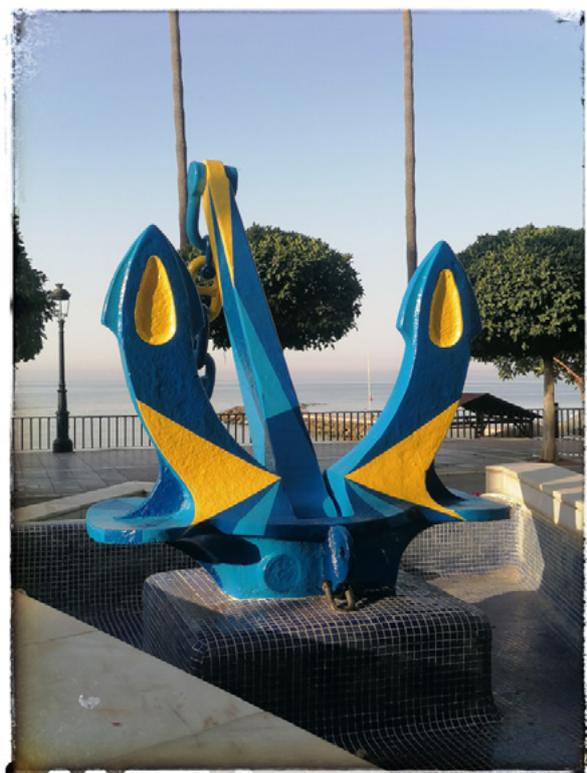
Hasta aquí, nos había quedado claro. Los capullos, tirando de cúter, eclosionaron y aunque a la Venus no le salieron alas, le cambiaron rumbo y el chorro del patín brotó ridículo, luce en su nueva atalaya. El ancla, después, como un monumento a la arqueología naval, o algo parecido, vete a saber.

Faltaba adecentarla, quitarle herrumbre, abrillantarla y ponerle agua y chorritos a la fuente. Ya colocar el cepo almirantazgo sembró controversia, pero el Ayuntamiento aún tenía preparada otra sorpresa: su repintado, esa compulsión por la brocha que se creía desterrada tras el ogro que casi uniforma la ciudad de turquesa. La obra —con indisimulado propósito de pasar desapercibida— rebosa geometrías amarillas y azules, cegadoras. ¿A juego con los tiempos que corren? Queda la duda.

¿Aplicará este Ayuntamiento, tan preocupado por las artes decorativas y algo menos por el decoro -arbóreo, por ejemplo- un trato similar a la esquiadora? Un poner, convertirla en apaciguador Avatar, que silueta no le falta. ¿Igual encalarla cual Sirena de la Paz? En fin, mejor no elucubrar que llegado el día del Orgullo, a saber...

Por si les sirve el dato, a pesar del poco tiempo que lleva recolocada, el ancla va camino de desbancar en selfies a la Venus y al fuentropicio de la Alameda. Queda abierta la veda para los "pues a mí, me gusta". Por cierto, hay más carne de avatar: primas hermanas, unas cuatro almirantazgo, quiero recordar, donde los locales de Arenal. No es por dar ideas, conste.

Eso sí, ya puestos, lástima que al falso baobab no le apliquen un tratamiento similar, con lo bonito que quedaría. Para un bosque animado de Oma, como el de Ibarrola, no iba a dar –que los árboles muertos de toda morbilidad aquí los quitan a puñados– pero para un parterre Omaíta de causas nobles...



07

NOMBRAMIENTOS



JOAQUÍN BUENO LÓPEZ: DIRECTOR FINANCIERO

Joaquín Bueno se incorpora a EuroEspes, S.A. como Director Financiero. Licenciado en Ciencias Empresariales, tiene gran experiencia como Director General y Financiero tanto en entornos multinacionales y multiculturales altamente competitivos, como en empresas familiares. Experiencia en Consejos de Administración y Private Equity. Ha liderado reestructuraciones financieras y operativas y ha estado involucrado en todas las áreas del negocio: Marketing, CRM, Supply, Expansión, Operaciones, RRHH, IT, Calidad y Compras. En su dilatada carrera profesional destacan 9 años en SEPHORA Cosméticos España (Grupo LVMH), como Director Financiero, Director de Operaciones y Director General. En los últimos años ha desarrollado su actividad en el ámbito del Interim Management con la empresa Norgestión.



PABLO LATORRE NAHARRO: DIRECTOR DE DESARROLLO CORPORATIVO

Pablo Latorre se incorpora a EuroEspes, S.A., como Director de Desarrollo Corporativo en la sede de EuroEspes Health en Madrid, con responsabilidad en el ámbito nacional e internacional. Profesional con dilatada experiencia en desarrollo de negocio y planificación estratégica multidisciplinar. Implantación 360° en el desarrollo de la política digital de la compañía acompañando los KPIs para su corrección o implementación en la business unit fijada en el Plan de Negocio Corporativo.

Licenciado en Arquitectura, cuenta con un Programa Experto en Marketing Digital por la Universidad Europea de Madrid, Máster Executive por EAE Business School y Máster Digital de Marketing por ThePowerMBA. Ocupó diferentes puestos de Responsabilidad Ejecutiva como Responsable Nacional de GGCC en Canon, Gerente Nacional de AADD en Sanitas, Director Nacional Comercial y Marketing de UM, S.A. y Director Comercial y Desarrollo de Negocio en Salus, S.A.



LUISA HIDALGO GARCÍA: DIRECTORA DE GESTIÓN ASISTENCIAL

Luisa Hidalgo se incorpora a EuroEspes, S.A., como Directora de Gestión Asistencial en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica con sede en Madrid. Profesional con formación sanitaria, cuenta con titulación técnica en laboratorio y farmacia y está especializada en Atención al Paciente. En los últimos 10 años ha desarrollado su carrera profesional dedicada a la gestión integral de Centros Médicos de diferentes especialidades y la dirección de clínicas relacionadas con la Salud y el Bienestar. Su pasión por la atención personalizada y sus excelentes dotes organizativas, hacen que tenga una exquisita habilidad para la coordinación.

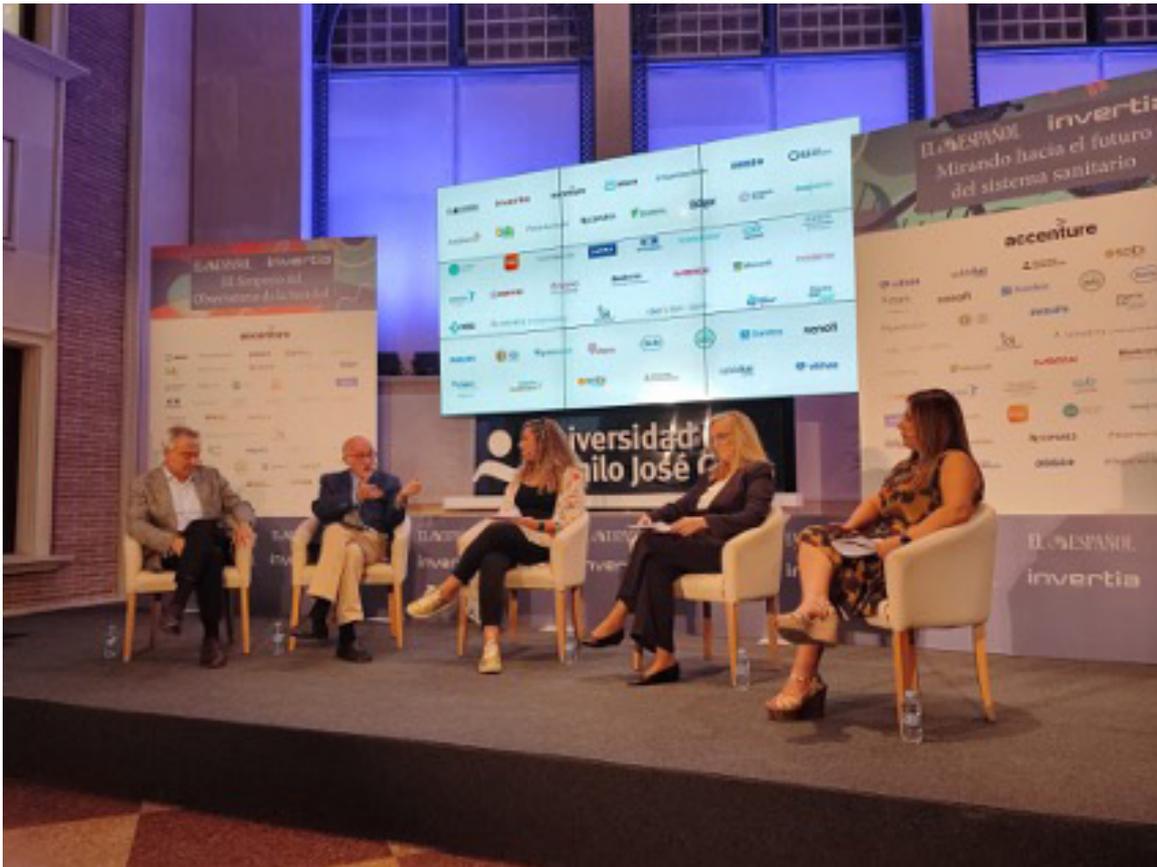


08

EVENTOS



EUROESPES HEALTH PATROCINA EL OBSERVATORIO DE LA SANIDAD



—
Mesa Redonda sobre
Salud Mental del
Observatorio de la
Sanidad

El día 27 de septiembre, el Observatorio de la Sanidad de El Español-Invertia celebró una jornada de trabajo con foco en los retos de la industria farmacéutica, biomedicina, investigación, Vacunas y medicamentos y énfasis en las patologías y tratamientos a priorizar.

EuroEspes Health patrocinó una sesión dedicada a enfermedades neurodegenerativas en las que participaron el Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica, Presidente de EuroEspes y Presidente de la World Association of Genomic Medicine; la Dra. Lucía Galán Dávila, neuróloga del Hospital Clínico San Carlos; la Dra. Ana Camacho Salas, Presidenta de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica; y la Dra. Isabel Lastres-Becker, profesora de la Universidad Autónoma de Madrid. Las grandes conclusiones de esta Mesa Redonda, moderada por el periodista de El Español, Edu Ortega, fueron las siguientes: las enfermedades neurodegenerativas son trastornos del



Dr. Luís Caballero (izquierda), Dr. Ramón Cacabelos (centro), Irene Pérez Nova (derecha)



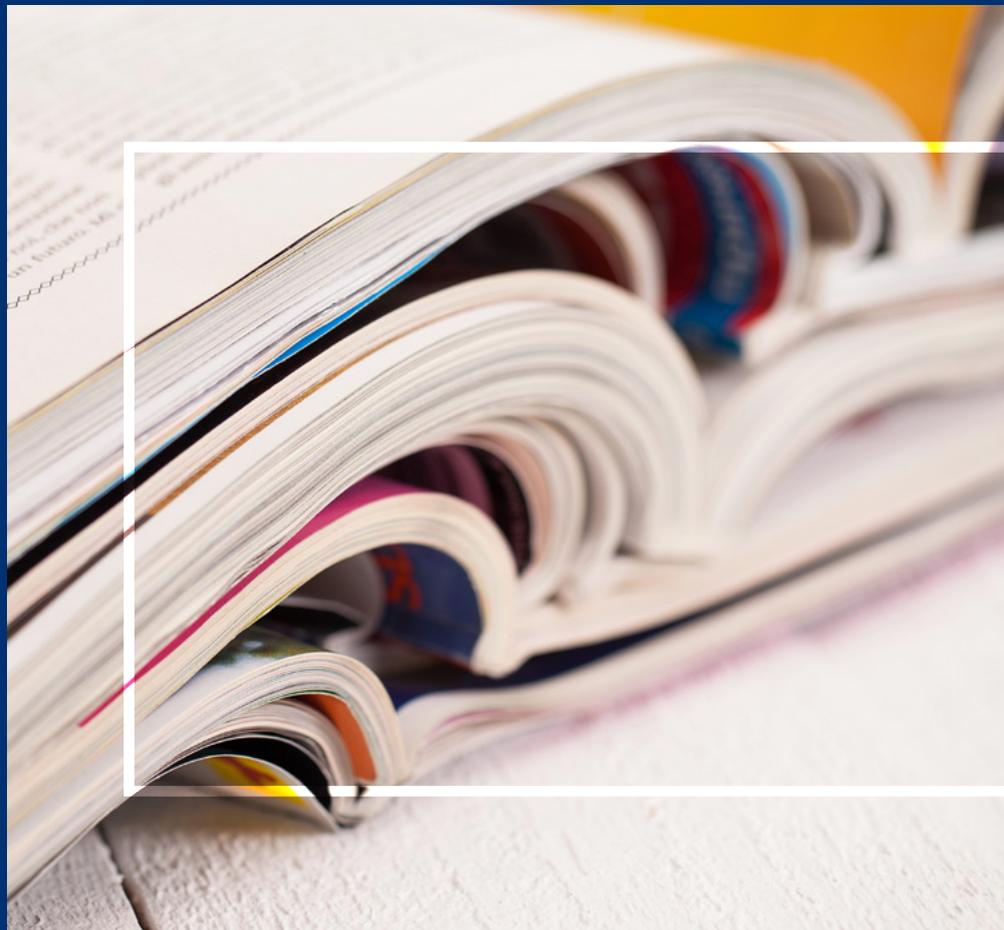
Dr. Ramón Cacabelos, en la Mesa Redonda sobre Salud Mental del Observatorio de la Sanidad

sistema nervioso altamente discapacitantes, con base familiar en más del 20% de los casos, en las que influyen factores epigenéticos y medioambientales. Puesto que todas estas enfermedades aparecen en fase de la madurez o la vejez, son procesos que causan una muerte neuronal prematura que va dañando nuestro cerebro décadas antes de dar síntomas, de tal manera que cuando aparecen los síntomas el daño cerebral es de tal magnitud que las posibilidades terapéuticas son mínimas; de ahí la ausencia de tratamientos curativos y la imperiosa necesidad de desarrollar biomarcadores genéticos y epigenéticos predictivos que permitan identificar el riesgo muchos años antes de que aparezca la enfermedad para poder implantar programas preventivos que retrasen o eviten la manifestación de la dolencia neurodegenerativa irreversible. El retraso de un solo año en la aparición de una enfermedad neurodegenerativa, en un contexto epidemiológico, supondría una reducción de la prevalencia nacional de esa enfermedad en cerca de un 30%.

El Dr. Cacabelos también fue invitado a participar en otra Mesa Redonda dedicada a la Salud Mental, en la que también participaron el Dr. Luis Caballero, Jefe de Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica de HM Hospitales; Alma Fernández, Directora Médica de Savia-Mapfre; y Soraya Bajat, Jefa de Servicio de Psicología del Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela. La mesa estuvo moderada por la redactora de Sanidad de El Español, Irene Pérez Nova. Los participantes hicieron un recorrido por los desafíos que tienen que afrontar la salud mental en una sociedad avanzada, las necesidades más prevalentes en España, la conveniencia de establecer planes educativos y preventivos en salud mental, y la problemática del suicidio a nivel mundial.

06

**PUBLICACIONES
CIENTÍFICAS**



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

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

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

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, 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.

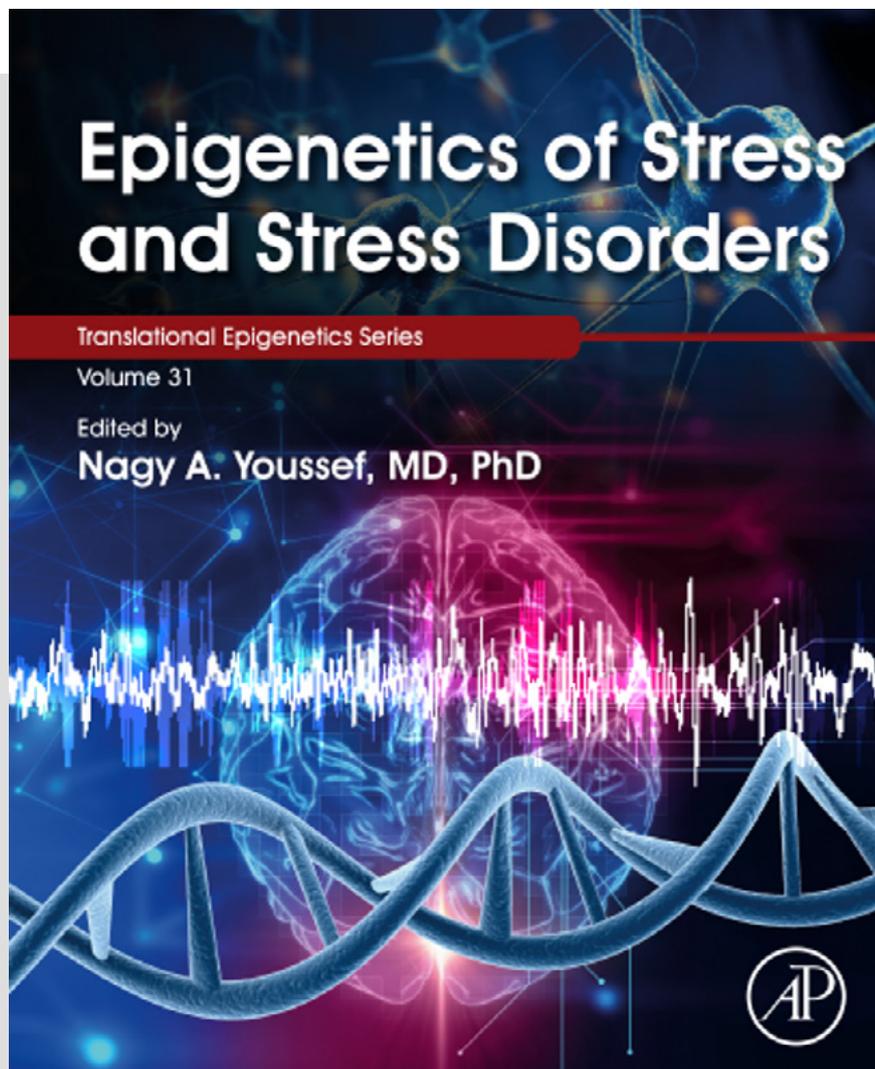
Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's disease. *Life* 2022; 12, 460. <https://doi.org/10.3390/life120030460>.

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).



Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Editor-in-Chief >>

ISSN (Print): 1875-6921
ISSN (Online): 1875-6913

Editorial

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

Author(s): Ramón Cacabelos*

DOI: 10.2174/1875692119666220603154831

Alzheimer's Disease Drug Development

Research and Development Ecosystem



Edited by Jeffrey Cummings,
Jefferson Kinney, and Howard Fillit

CAMBRIDGE

Medicine

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

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



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

Impact Factor
6.208

www.mdpi.com/journal/ijms



**International Journal of
Molecular Sciences**
an Open Access Journal by MDPI



Genomics of Brain Disorders 4.0

Guest Editor
Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline
15 December 2022

mdpi.com/si/117935

Special Issue
Invitation to submit



International Journal of
Molecular Sciences

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
6.208

Indexed in:
PubMed

Pharmacogenomics 2.0

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline

31 December 2022

Special Issue

mdpi.com/si/68162

Invitation to submit



International Journal of
Molecular Sciences

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
6.208

Indexed in:
PubMed

New Trends in Alzheimer's Disease Research: From Molecular Mechanisms to Therapeutics

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline

31 January 2023

Special Issue

mdpi.com/si/123027

Invitation to submit



an Open Access Journal by MDPI



New Trends in Pharmaceutical Science

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

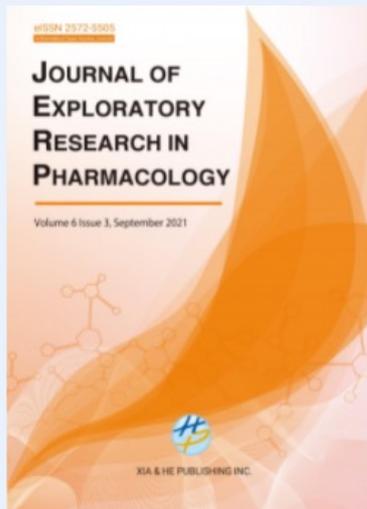
Deadline

26 August 2022

Special Issue

mdpi.com/si/61139

Invitation to submit



eISSN: 2572-5505

Editors-in-Chief :

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

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



JOURNAL OF
EXPLORATORY RESEARCH
IN PHARMACOLOGY

an Open Access
Journal by XHP

'Novel Therapeutic Interventions for Neurodegenerative Disorders'

Guest Editor
Prof. Ramón Cacabelos

Submission Deadline
31 December 2022

SPECIAL ISSUE



Xia & He Publishing Inc.



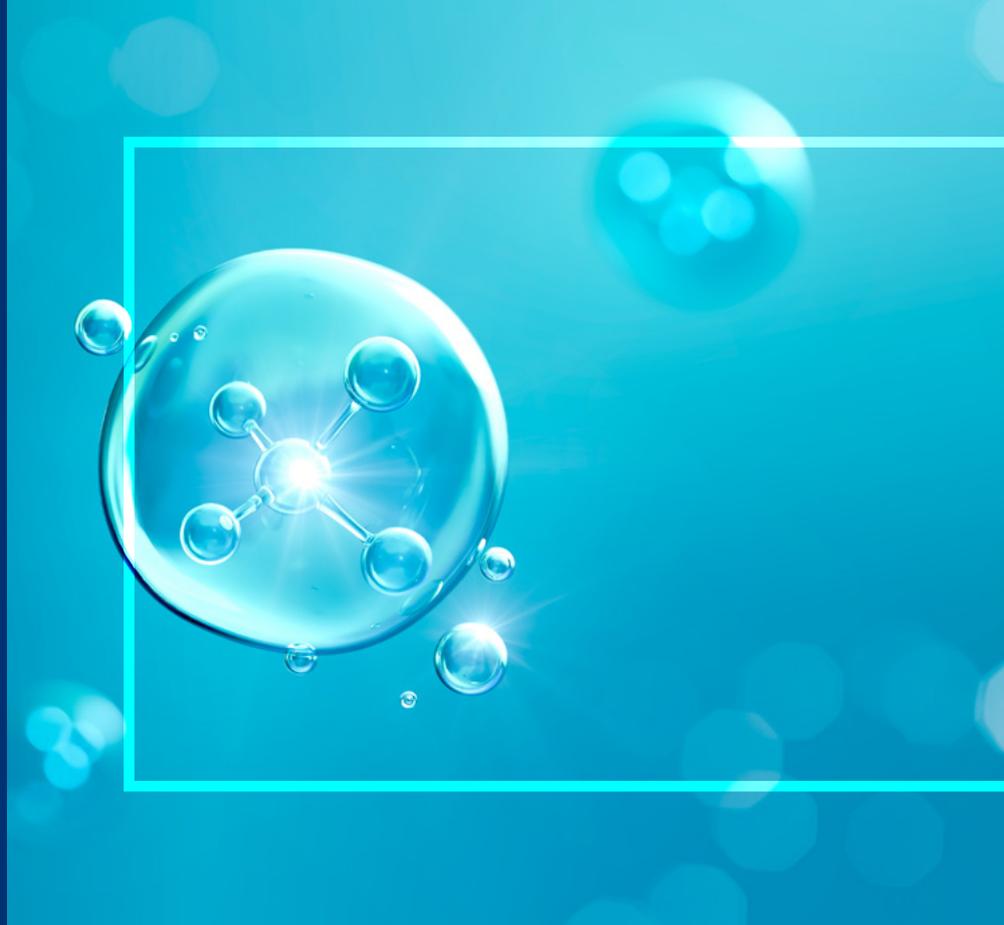
@xiahepublishing



jerp@xiahepublishing.com

07

**SECCIÓN
PROMOCIONAL**



CENTRO INTERNACIONAL DE NEUROCIENCIAS Y MEDICINA GENÓMICA

EUROESPES-HEALTH

STA. MARTA DE BABÍO, 15165-BERGONDO, CORUÑA, ESPAÑA

TEL.: +34-981-780505

E-MAIL: INFO@EUROESPES.COM

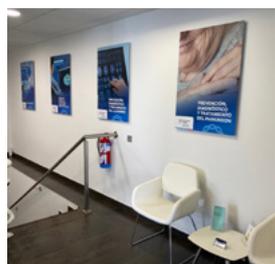
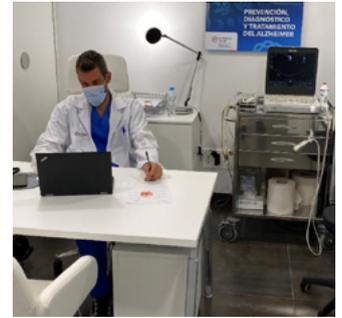
WWW.EUROESPES.COM



CENTRO MÉDICO EUROESPES HEALTH-MADRID

MEDICINA PERSONALIZADA
C/ ALMAGRO, 34. 28010-MADRID





BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2021

ENERO - N°08

FEBRERO - N°09

MARZO - N°10

ABRIL - N°11

MAYO - N°12

JUNIO - N°13

JULIO - N°14

AGOSTO - N°15

SEPTIEMBRE - N°16

OCTUBRE - N°17

NOVIEMBRE - N°18

DICIEMBRE - N°19



MYLOGY

MYLOGY



**Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica**

📞 (+34) 981 780 505

**International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine**

📞 (+34) 981 780 511



www.euroespes.com
info@euroespes.com

SU IDENTIDAD
FARMACOGENÉTICA EN UNA
PLATAFORMA DIGITAL
INTELIGENTE.



MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

MYLOGY

“Todas las personas deben conocer su perfil farmacogenético para saber con certeza si los medicamentos que consumen son adecuados o no”.

Ramón Cacabelos



Perfil Farmacogenético

PERFIL FARMACOGENÓMICO



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



SANGRE O SALIVA

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



ANÁLISIS GENÉTICO

PERFIL FARMACOGENÓMICO

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



RECIÉN NACIDO

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



PARA TODA LA VIDA

Un único análisis para una enorme cantidad de tratamientos



VEJEZ

Gestión más efectiva de pacientes polimedicados

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

SISTEMA NERVIOSO



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

CARDIOLOGÍA



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

TRAUMATOLOGÍA



- Analgésicos
- Anestésicos
- Anti-inflamatorios
- Corticosteroides

ONCOLOGÍA



- Antineoplásicos

ENF. INFECCIOSAS



- Antibióticos
- Anti-infecciosos

OTRAS ESPECIALIDADES



- Antihistaminicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Anti-glaucoma



PgenP

Perfil Genómico Personal

Genómica y Farmacogenómica



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)



El conocimiento del genoma nos permite identificar y tratar las enfermedades de manera personalizada.

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

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

- 

1. Variantes de riesgo personal

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

2. Variantes de riesgo familiar

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

3. Variantes de riesgo indefinido

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

PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS DE EBIOTEC



LÍNEA MARINA



Potenciador del sistema inmune.
Inmunomodulador.



Energizante.
Prometabólico.
Inmunopotenciador.



Antiosteoporosis.
Déficit de vitamina D.



Hipolipemiante.
Anti-arterioesclerótico.
Anti-oxidante.



Regulador del crecimiento celular.



LÍNEA HÍBRIDA



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



Antianémico.
Energizante.
Prometabólico.



Potencia y satisfacción.



Hepatoprotector.



LÍNEA VEGETAL



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

Neuroprotector.
Pro-dopaminérgico.
Anti-parkinsoniano.

Ebiotec



BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

Editor : Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción : Natalia Cacabelos

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

Fotocomposición y Diseño : Chalana

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

T : (+34) 981-780505

W : www.euroespes.com

E : comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica