



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

## **Editorial Diciembre**

Hablar

# Noticias EuroEspes

- EuroEspes Health inaugura el Departamento de Medicina Interna, dirigido por el Dr. Ismael Said en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
- Nuevos avances en el análisis del Genoma completo y diferenciación exómica en el Perfil Genómico
   Personal (PgenP) de EuroEspes Health.
- Perfil de Riesgo Cerebrovascular (PRC) para la comunidad
- Plan de Prevención de Riesgos para Personal Directivo

# Sistema Nervioso

- Desregulación transcriptómica en Autismo
- Capacidad cognitiva y volumen cerebral en la Esclerosis Múltiple
- Síntomas Neuropsiquiátricos en la Demencia

# Genómica

- Genómica del Ictus
- Secuencias de ADN mitocondrial incrustadas nuclearmente en el genoma humano
- La nueva era de la Genómica Funcional
- ADN satélite en el Genoma Humano
- GWAS vincula más de una docena de loci con el lipedema
- El apareamiento no aleatorio puede exagerar los hallazgos de pleiotropía en estudios genéticos de poblaciones

# ( ) 4 Farmacogenética

- Farmacogenética preventiva: No prescribir ni tomar fármacos sin conocer el perfil farmacogenético personal
- Conocimiento genómico y desarrollo de fármacos
- Identificación de variantes genómicas del transportador de fármacos e inhibidores que protegen contra la cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina
- Farmacogenética de la Ketamina
- Farmacogenética de Temozolomida en Gliomas
- Farmacogenética de los psicoestimulantes

- Farmacogenética de los antidepresivos
- Farmacogenética de la hipersensibilidad a fármacos
- Farmacogenética de los agentes antihistamínicos
- Farmacogenética del dolor



## Seminario Cerebral

- Diálogo Genoma-Ambiente en la enfermedad de Alzheimer: El lenguaje de la Epigenética
- Síndrome de Tourette



# **Artículos Originales**

- Nosustrofina: primer bioproducto epigenético para la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Olaia Martínez Iglesias, Vinogran Naidoo, Iván Carrera, Lola Corzo, Ramón Cacabelos
- Análisis Topográfico en pacientes con Demencia Vascular. Impacto del gen AGT sobre la oxigenación cerebral.
  - Iván Tellado, Juan C. Carril, Ramón Cacabelos.



# **Actualidad COVID-19**

- La sopa de variantes COVID está haciendo que las oleadas de invierno sean difíciles de predecir: Los descendientes de Ómicron están proliferando en todo el mundo, y las mismas mutaciones están surgiendo una y otra vez.
- Múltiples vías para la resistencia del SARS-CoV-2 al nirmatrelvir
- Reflexiones post-COVID
- Los alelos APOE-2 y APOE-4 también son deletéreos para la infección y supervivencia por COVID
- Conflictos familiares en confinamiento por COVID
- Conductas sociales e influencia de los mensajes en la prevención de COVID
- Efecto de COVID en el bienestar de los adultos mayores
- Se dice que el acaparamiento de vacunas COVID podría haber costado más de un millón de vidas
- ¿Un Spray Nasal contra COVID?
- Controversia en torno a riesgos biológicos por la manipulación genética del SARS-CoV-2
- Caracterización de aislados de SARS-CoV-2 Ómicron BA.4 y BA.5 en roedores.
- Factores genéticos asociados con la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad COVID-19
- Capacidad potencial de XNAzimas para destruir genomas del SARS-CoV-2



### **Brevialia**

- La estimulación eléctrica puede ayudar a las personas paralizadas a caminar de nuevo
- · Recurrencia metastática en cáncer colorrectal
- Secuenciación genómica de células cancerosas
- Evolución inmunogenética asociada a la peste negra
- Un mosquito resistente amenaza a África contra la Malaria
- Las pruebas de línea germinal de pacientes con cáncer colorrectal descubren una alta tasa de variantes genéticas clínicamente patógenas
- Hipermetilación de DOK7 en cáncer de mama resistente a tamoxifeno
- Caracterización de las variaciones estructurales de la microflora intestinal como determinantes del metabolismo de los ácidos biliares humanos
- Neuroimagen genómica y evolución del cerebro humano
- Las bacterias de la lepra pueden ser la clave para ayudar al hígado a regenerarse
- Disparidades raciales y étnicas en el conocimiento genómico



# Mercado de la Salud

- La vacuna contra el dengue está lista para su lanzamiento
- Cómo las vacunas de ARNm podrían combatir el ébola
- Meta predice la forma de 600 millones de proteínas
- Primer lanzamiento de la vacuna COVID inhalable
- COVID provoca un aumento global de biolaboratorios
- Los inhibidores del TNF están relacionados con un mayor riesgo de esclerosis múltiple
- COVID y efectos secundarios de vacunas pueden complicar la revascularización isquémica del accidente cerebrovascular
- Un nuevo fármaco para el estreñimiento en la enfermedad de Parkinson
- Hay que mejorar mucho el Consejo Genético
- Nueva desilusión en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer
- Sema4 tira lastre de personal por dudas en sus expectativas económicas
- Illumina despide a 500 empleados en respuesta al mal clima económico
- Metabolon y Parkinson's UK forman una alianza con el fin de buscar biomarcadores para la enfermedad de Parkinson
- Nuevo desafío de edición genética con CRISPR
- · Un estudio de secuenciación del exoma identifica un target potencial para el tratamiento de la diabetes
- · Para los científicos del Alzheimer, el debate sobre el amiloide no tiene respuestas fáciles
- · Codex Genetics firma un acuerdo de distribución para las pruebas de cáncer de Guardant Health en Asia

- MDIC y Horizon Discovery se asocian para pruebas de cáncer basadas en NGS
- Nueva herramienta para evaluar el coste de las pruebas de ctDNA
- Genome Insight y el Hospital de la Universidad Nacional de Seúl colaboran en el estudio WGS para diagnóstico del cáncer pediátrico
- Asa Ren se asocia con G42 Healthcare para promover la genómica y la bioinformática en Indonesia
- ¿Podría haber un mejor tratamiento para las recaídas de la Esclerosis Múltiple?
- Cambios en el nuevo consenso de expertos sobre Helicobacter pylori

# Voces

- Gaia. Miguel Nieto
- Líos de bragas y calzoncillos. Lourdes Mansoul

# Reconocimientos

EuroEspes recibe el Diploma de Empresa Innovadora

# **Eventos**

XXVIII Premio Pelayo para Juristas de Reconocido Prestigio

# **Publicaciones Científicas**

# **Sección Promocional**

- Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica-Bergondo, A Coruña
- Cetro Médico EuroEspes Health-Madrid
- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Boletín Médico EuroEspes Health 2022
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutracéuticos de Ebiotec



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica International Center of Neuroscience and Genomic Medicine

# Feliz Navidad Merry Christmas

Próspero Año 2023 Happy New Year 2023

Nadie está en paz con el mundo si no está en paz consigo mismo. La fábrica de la paz está en el alma de las personas.

Dr. Ramón Cacabelos

No man can be at peace with the world if they are not at peace with themselves. The peace factory lies within the soul of each person.

Dr. Ramón Cacabelos

Santa Marta de Babío, S/N. 15165 Bergondo, A Coruña (España) Calle de Almagro, 34. 28010 Madrid (España)

(+34) 900 922 300 • info@euroespes.com • www.euroespes.com

# **EDITORIAL DICIEMBRE**

# Hablar

Hablar de más es entender menos y rellenar vacíos con ruido para engañar y confundir

No es cierto que hablando se entienda la gente. Depende de quién hable y cómo se hable. Hablar puede causar tanto daño como bien; y el silencio siempre ha sido más terapéutico que el exceso verbal porque no todo el que calla asienta. El silencio puede ser la forma más discrepante de oponerte a la vileza de los que hablan lo que no deben. Cervantes fue quien puso en boca del Quijote aquello de que "lo poco dicho se enmienda pronto". Baltasar Gracián apuntaba: "Siempre hay tiempo para añadir una palabra, pero nunca para quitarla". Y en sus Mémoires, Philippe de Commynes dice lo mismo: "Uno nunca se arrepiente de haber hablado muy poco, pero a menudo se lamenta de haber hablado demasiado". Antes que ellos, Dionisio El Viejo ya había hecho doctrina en el siglo IV a.C.: "Deja que tus palabras sean mejores que el silencio o estate callado"; y un par de siglos antes, Epicteto recomendaba: "primero aprende el significado de lo que dices y luego habla". Plutarco abunda en Moralia sobre la idea: "Es fácil pronunciar lo que se ha mantenido en silencio, pero imposible recordar lo que se ha dicho". El silencio siempre viene en ayuda de los que escuchan. Un viejo proverbio italiano advierte: "De escuchar viene la sabiduría, de hablar viene el arrepentimiento".

El lenguaje es la cualidad que más diferencia a la especie humana de la bestia. En su expresión verbal o escrita, el lenguaje nos permite relacionarnos, comunicarnos, amarnos u ofendernos, describir nuestras fantasías, expresar nuestros pensamientos, mostrar sutilmente los secretos de nuestra personalidad o nuestro intelecto y describir los misterios ocultos de la ciencia a través del camino del conocimiento. "Las palabras agradables son el alimento del amor", decía Ovidio en The Art of Love, según una traducción de J. Lewis May.

El instrumento a través del cual hace sonar su melodía el lenguaje es la boca y la lengua. Y ese instrumento que, cuando bien tocado, genera las melodías más hermosas e inimaginables en forma de palabras y frases, en malas manos



RAMÓN CACABELOS M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

(en manos torpes dirigidas por cerebros débiles, inmaduros o perversos), ese mismo prodigio de la evolución puede ser convertido en la peor arma de destrucción. Hablar es como un vino que, por bueno que sea, mal tratado puede convertirse en el vinagre más asqueroso y repugnante.

Lo que da lustre al espíritu o mancha al alma es lo que sale por la boca, fruto de lo que se fabrica en la mente. Es difícil que un pensamiento noble quede desvirtuado por una expresión verbal distorsionada cuando la conducta es acorde al pensamiento del que nace; pero sí es frecuente que una idea malvada se disfrace verbalmente con la pintura de la hipocresía hasta que los hechos despinten la farsa. Dice un proverbio japonés que la lengua debe ser más temida que la espada. En Sentences, Ali ibn-abi-Talib, primo y yerno de Mahoma en el cuarto califato de los musulmanes, escribe: "el hombre se esconde detrás de su lengua". Gérard Bauer lo expresaba de otra forma en Carnets inédits: "La voz es una segunda cara".

La libertad de hablar y la capacidad de expresar el pensamiento es uno de los más grandes privilegios de nuestra especie; pero -aunque todo el mundo puede hablar- hacerlo bien tiene su arte y su método. Tratando sobre *Of art of Conference* en sus *Essays*, según una excelente traducción de **Charles Cotton** y **W.C. Hazlitt, Montaigne** escribe: "Todo hombre puede hablar verdaderamente, pero hablar metódicamente, prudentemente y plenamente es un talento que pocos hombres tienen".

Cuando es necesario hablar, pero el espíritu se inhibe por cobardía o incapacidad, el impulso verbal descontrolado y reactivo puede conducir al despropósito. El clérigo americano Henry Ward Beecher manifiesta en sus famosos Proverbs from Plymouth Pulpit que "a nadie le gusta tanto hablar, cuando llega el estado de ánimo de darle al pico, como a los que son naturalmente taciturnos". Ambrose Bierce define la locuacidad en su Devil's Dictionary, como "un trastorno que hace que el paciente sea incapaz de contener su lengua cuando tú deseas hablar"; y define la boca en el hombre como la puerta de entrada al alma y en la mujer como la puerta de salida del corazón. Quizá Bierce tomó prestada la idea de Publilius Syrus, que ya en el siglo I a.C. decía en sus Moral Sayings

que "el lenguaje es el espejo del alma: un hombre es tal como habla".

Hablar de más nunca fue bueno. Un proverbio birmano dice que hablar mucho incluye errores. Otro proverbio chino, con gran sentido pragmático, dice que hablar no cuece el arroz. De hecho, habitualmente, hablar por hablar sirve para ocultar la inacción, ahuyentar el aburrimiento o rellenar vacíos cuando no hay nada con que llenarlos. **Shakespeare** fue muy explícito en *Richard III*: "Los muy habladores son poco hacedores". Y **Solón**, según **Diógenes Laertius** en *Lives and Opinions of Eminent Philosophers*, del siglo III a.C., acuñó la idea de que "la palabra es el espejo de la acción" (refiriéndose a la coherencia, ya que la incoherencia es la disociación entre lo que se dice y lo que se hace).

La forma de comunicar nuestros pensamientos, de convencer o de tratar con nuestros semejantes, es tan importante o más que el propio contenido de lo que deseamos decir. Francis Bacon, hablando de Of Discourse en sus Essays ya decía en 1625 que "hablar agradablemente a quienes tratamos es más que hablar con buenas palabras o en correcto orden". El filósofo francés Emile August Chartier, más conocido como Alain, dice en su Histoire de mes pensées, que "lo más difícil del mundo es decir pensando lo que todo el mundo dice sin pensar". El lenguaje no basta para mostrar las señas de nuestra identidad si lo que decimos no va acompañado de actos que concuerden con lo que decimos. El filósofo chino Chuang Tzu ya decía, allá por el 300 a.C., según una traducción de sus Works por Lin Yutang que "un perro no es considerado bueno por sus ladridos, y un hombre no es considerado inteligente por su capacidad para hablar".

El lenguaje también es el medio por el que se propaga la mentira, la falsedad, el daño intencionado, la falacia para desviar la atención, la llamada para vender algo carente de valor, la pancarta autopropagandística de los desposeídos, el reclamo de frustrados y acomplejados, la bandera que ondea pensamientos inexistentes e ideas plagiadas. **Thomas Carlyle** hace una interpretación sutil en *Sartor Resartus*: "El habla es con demasiada frecuencia no el arte de ocultar el pensamiento, sino de sofocar y suspender el

pensamiento, de modo que no hay nada que ocultar". Para Nietzsche, "hablar es una hermosa locura con la que el hombre baila sobre todas las cosas", aunque la mayoría no sabe bailar o hace el ridículo pretendiendo hacerlo.

Hablar siempre tiene riesgos que solo el silencio puede evitar. En The Autocrat of the Breakfast Table, Oliver Wendel Holmes dice: "Hablar es como tocar el arpa; hay tanto en poner la mano sobre las cuerdas para detener sus vibraciones como en golpearlas para sacar su música"; y en The Autocrat at the Breakfast Table añade: "Nadie habla mucho sin decir cosas imprudentes, cosas que no quiso decir; ya que ninguna persona toca mucho sin golpear una nota falsa a veces".

En The Bee, Oliver Goldsmith sentencia: "El verdadero uso de la palabra no es tanto para expresar nuestros deseos como para ocultarlos". Como arma de confusión, la palabra es única. En Table Talk, refiriéndose a On Coffee-House Politicians, William Hazlitt pone en duda el uso honesto de la palabra: "La gente no parece hablar por expresar sus opiniones, sino por mantener una opinión por el hecho de hablar".

El lenguaje es un espejo de lo que somos; es el reflejo de nuestra madurez cerebral, de nuestra claridad de ideas, de nuestra capacidad para interaccionar con el mundo, de nuestra creatividad mental y de la fluidez de nuestro pensamiento. En Timber, abordando el tema Of Language and Oratory, allá por 1640, Ben Johnson dice: "Ningún espejo hace que la forma o semejanza de un hombre sea tan verdadera como su discurso; y a quien la enfermedad de hablar posea una vez, nunca le permitirá alcanzar la paz".

En una parte de The Prophet, dedicada a On Talking, Kahlil Gibran hace poesía con la expresión del pensamiento a través de la palabra: "En gran parte de tu conversación, el pensamiento es medio asesinado; porque el pensamiento es un pájaro del espacio, que en una jaula de palabras puede desplegar sus alas, pero no puede volar".

Para que la palabra de alguien haga bien o haga mal precisa de la inteligencia, de la sensibilidad y la honradez de quien escucha; pues, al final, el repetidor que difunde la verdad o amplifica la falacia, es el receptor del mensaje. En Poor Richard's Almanack. Benjamin Franklin recomienda: "Cuando hables a alguien mírale a los ojos; cuando alguien te hable mírale a la boca".

Quien crea en lo que escucha sin verificar la fiabilidad de lo que oye es tan falso y estúpido como el que habla adulterando la verdad; y quien recurre a la palabra para hacer apologética de sus supuestas buenas obras con ánimo de dañar a quien le mantiene es digno de escasa credibilidad.

En Upon a Passage in the Scaligerana, Mathew Prior escribe: "Siempre hablan los que nunca piensan" (o no hacen nada). Como diría el Duc de La Rochefoucauld: "Hablamos poco cuando la vanidad no nos invade. Nunca es más difícil hablar bien que cuando nos avergüenza quardar silencio". En términos económicos, para versados, quizá Christofer Morley tenga el mensaje adecuado: "El insolvente más desafortunado en el mundo es el hombre cuyo gasto de palabras es demasiado grande para sus ingresos de ideas".

# 0 1 NOTICIAS



# EUROESPES HEALTH INAUGURA EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, DIRIGIDO POR EL DR. ISMAEL SAID EN EL CENTRO INTERNACIONAL DE NEUROCIENCIAS Y MEDICINA GENÓMICA



Dr. Ismael Said. Director del Departamento de Medicina

EuroEspes Health inicia un proceso de expansión en su oferta de servicios médicos tanto en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica en Bergondo, A Coruña, como en el Centro Médico-Euro Espes Health de Madrid.

Entre los nuevos servicios se incluyen Medicina Interna, Cardiología, Hematología, Inmunología, Endocrinología y Nutrición, Oncología y otras especialidades médicas para las cuales El Departamento de Genómica y Farmacogenómica, dirigido por el Dr. Juan Carlos Carril dispone de una extensa oferta de servicios diagnóstico de genómica, así como el perfil farmacogenético personal de la plataforma Mylogy de Medicina Genómica.

En noviembre se inauguró el Departamento de Medicina Interna, dirigido por el Dr. Ismael Said, un brillante especialista en esa disciplina médica que ofrece una amplia gama de servicios a los usuarios de EuroEspes.

# NUEVOS AVANCES EN EL ANÁLISIS DEL GENOMA COMPLETO Y DIFERENCIACIÓN EXÓMICA EN EL PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP) DE **EUROESPES HEALTH**

El Perfil Genómico Personal (PgenP) de EuroEspes-Health rastrea en el Genoma Humano todas las enfermedades prevalentes que afectan a la población.

Una versión más avanzada del análisis exómico desarrollado en el Departamento de Genómica y Farmacogenómica de EuroEspes Health explora el riesgo de patologías cardiovasculares, cáncer, enfermedades del sistema nervioso, trastornos metabólicos y enfermedades raras de cualquier naturaleza que tengan una base genómica, con defectos en alguno de los 24 000 genes que integran el componente expresivo de nuestro genoma.

La finalidad de este rastreo genómico es doble; por una parte, identificar el riesgo de padecer enfermedades que acaben condicionando la vida de las personas; y, por otra parte, identificar problemas de salud heredables susceptibles de ser transferidos a la descendencia.







Dr. Oskar Martínez

# PERFIL DE RIESGO CEREBROVASCULAR (PRC) PARA LA COMUNIDAD

Los accidentes cerebrovasculares y el ictus se están convirtiendo en el tercer problema de salud en países desarrollados, con una clara tendencia al alza. Más de la mitad de estos problemas cerebrovasculares tienen una base heredable, son previsibles y admiten la implantación de programas preventivos orientados a reducir el riesgo de daño cerebrovascular.

Euro Espes Health pone al servicio de la comunidad un sofisticado screening genómico que permite identificar el riesgo de accidentes cerebrovasculares de cualquier naturaleza, desde la migraña y el accidente isquémico transitorio hasta el ictus, como expresión más grave del daño cerebrovascular, con alto coste para la sociedad y alta discapacidad potencial para los afectados.

En más del 70% de los casos, los accidentes cerebrovasculares son previsibles; muchos de ellos tienen una base cardiogénica y su aparición depende de la vulnerabilidad genómica de cada persona y del género de vida que puede desencadenar la crisis cerebrovascular.

La implementación de programas preventivos personalizados puede minimizar el riesgo con el fin de evitar la aparición de los accidentes cerebrovasculares. En aquellas personas que ya hayan padecido la enfermedad, los programas de intervención terapéutica personalizada mejoran la recuperación funcional, la reparación del daño y la calidad de vida.







Dra. Olaia Martínez-Iglesias

# PLAN DE PREVENCIÓN DE RIESGOS PARA PERSONAL **DIRECTIVO**

Más de un 60% de los directivos y ejecutivos con gran responsabilidad en sus empresas, igual que miles de autónomos, que tienen que hacer frente cotidianamente a sus responsabilidades laborables, a partir de los 50 años de edad están expuestos al riesgo de enfermedades latentes o emergentes que pueden condicionar sus vidas o las de sus empresas. Un 70% de estas personas tienen problemas metabólicos asociados a exceso de colesterol, triglicéridos y/o azúcar. Un 30-40% tienen riesgo de padecer un evento cardiovascular. Un 5-10% puede desarrollar un cáncer. Un 20-30% son susceptibles de sufrir problemas del sistema nervioso, desde insomnio crónico, ansiedad, depresión, cefalea, mareos, isquemias cerebrales o un ictus altamente discapacitante; y al menos un 5% de los mayores de 65 años van a padecer algún tipo de enfermedad degenerativa, sistémica o central (Alzheimer, Parkinson).

El Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, a través de sus sedes en A Coruña y Madrid, pone a disposición de este colectivo de personas un Plan Nacional de Prevención de Riesgos para la Salud (PNPRS), con especial foco en los trastornos cardio y cerebrovasculares, el cáncer y las enfermedades del sistema nervioso central.

El plan consiste en la aplicación de un examen médico integral, pruebas de imagen estática y funcional, un extenso screening de parámetros bioquímicos, hematológicos, metabólicos, neurotransmisores y epigenéticos en sangre, y un perfil genómico completo para predicción de riesgos. Este plan se completa con un perfil farmacogenómico para establecer protocolos preventivos y/o terapéuticos basados en programas de tratamiento profiláctico o sintomático que permiten saber con alta precisión el tipo de tratamiento que una persona puede recibir y los tratamientos que debe evitar según su perfil farmacogenómico personal.

Este es el plan más completo conocido hoy en el entorno médico occidental.



Luisa Hidalgo. EuroEspes Health-Madrid



Pablo Latorre. Euro Espes Health-Madrid

# OZ

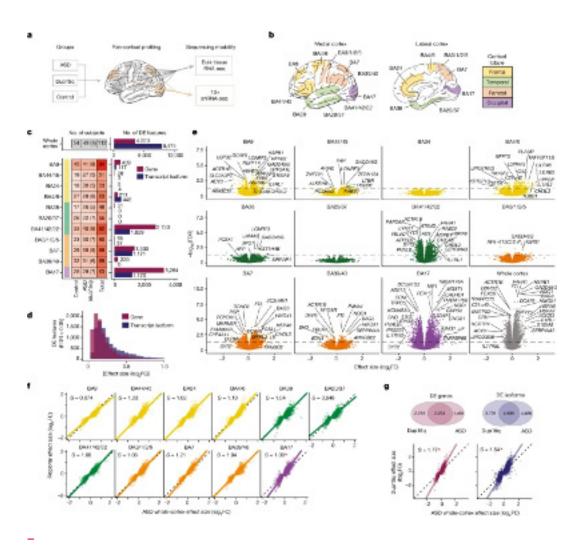
# SISTEMA NERVIOSO



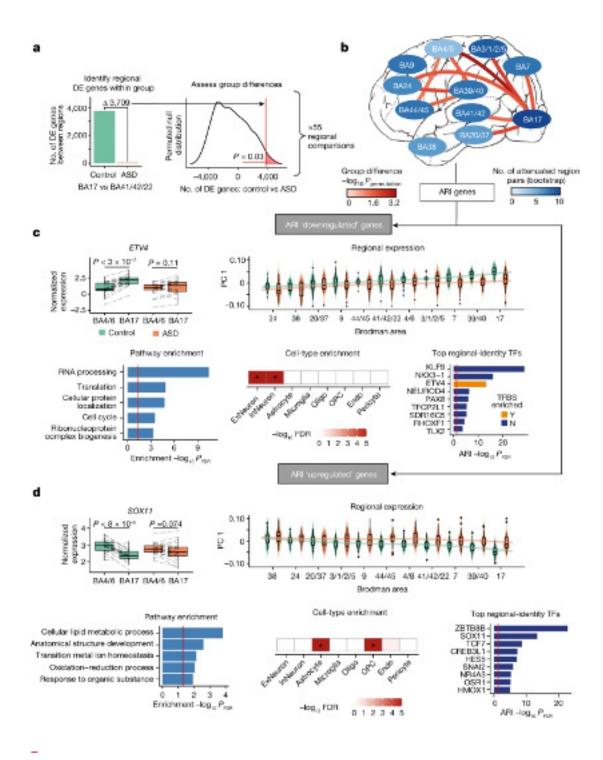
# DESREGULACIÓN TRANSCRIPTÓMICA EN AUTISMO

Los trastornos neuropsiquiátricos clásicamente de patologías cerebrales definitorias, pero trabajos recientes han demostrado una desregulación a nivel molecular, caracterizada por alteraciones transcriptómicas y epigenéticas. En el trastorno del espectro autista (TEA), esta patología molecular implica la regulación positiva de los genes microgliales, astrocitos y neuroinmunes, la regulación a la baja de los genes sinápticos y la atenuación de los gradientes de expresión génica en la corteza. Sin embargo, aún se desconoce si estos cambios se limitan a las regiones de asociación cortical o están más extendidos. Para abordar este problema, Michael J. Gandal y colegas de diversas instituciones americanas (Lifespan Brain Institute at Penn Medicine and The Children's Hospital of Philadelphia, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; Center for Neurobehavioral Genetics, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA; Center for Autism Research and Treatment, Semel Institute of Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, CA, USA; Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA; Department of Human Genetics, David Geffen School of Medicine, University of California,

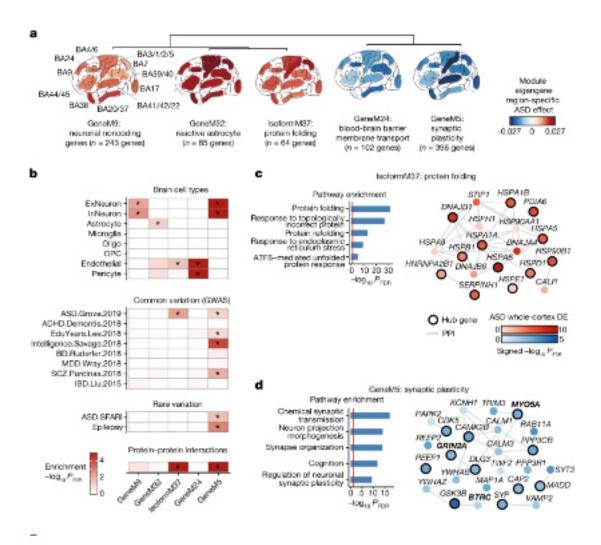
Los Angeles, CA, USA) realizaron un análisis de secuenciación de ARN de 725 muestras de cerebro que abarcan 11 áreas corticales de 112 muestras post-mortem de individuos con TEA y controles neurotípicos. Encontraron cambios transcriptómicos generalizados en la corteza en el TEA, exhibiendo un gradiente anterior a posterior, con las mayores diferencias en la corteza visual primaria, coincidiendo con una atenuación de las diferencias transcriptómicas típicas entre las regiones corticales. La secuenciación de ARN de núcleo único y el perfil de metilación demuestran que esta firma molecular robusta refleja cambios en la expresión génica específica del tipo de célula, que afecta particularmente a las neuronas excitadoras y la glía. Tanto la variación genética rara como la común asociada a TEA convergen dentro de un módulo de coexpresión regulado a la baja que implica señalización sináptica, y la variación común sola se enriquece dentro de un módulo de genes chaperonas de proteínas regulados al alza. Estos resultados resaltan los cambios moleculares generalizados en la corteza cerebral en el TEA, que se extienden más allá de la corteza de asociación involucrar ampliamente las regiones sensoriales primarias.



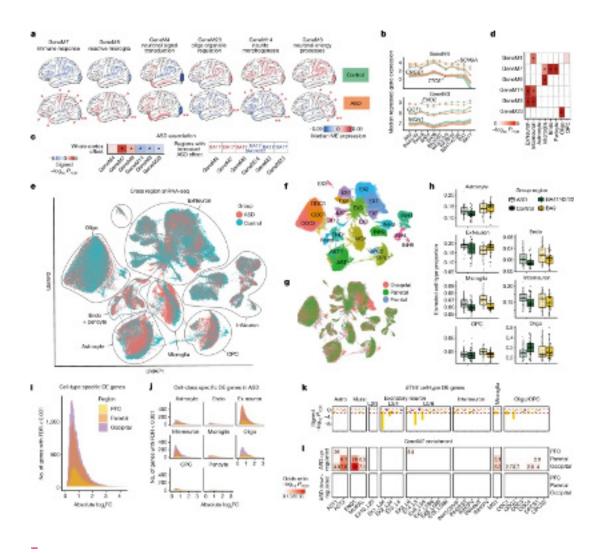
Diferencias transcriptómicas asociadas a Autismo en 11 regiones corticales.



Atenuación de identidad regional transcriptómica en toda la corteza en TEA.



El análisis de redes de coexpresión caracteriza la desregulación de los genes de riesgo de TEA en toda la corteza.



Caracterización funcional de la desregulación transcriptómica regionalmente variable en TEA.

Gandal, M.J., Haney, J.R., Wamsley, B. et al. Broad transcriptomic dysregulation occurs across the cerebral cortex in ASD. Nature (2022). <a href="https://doi.org/10.1038/s41586-022-05377-7">https://doi.org/10.1038/s41586-022-05377-7</a>.

# CAPACIDAD COGNITIVA Y VOLUMEN CEREBRAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La disfunción cognitiva ocurre en muchas personas con esclerosis múltiple (EM), pero la relación entre la patología cerebral y los puntajes de las pruebas cognitivas no está clara. En un nuevo estudio, los investigadores recopilaron datos de MRI y pruebas cognitivas de 61 participantes con EM. El análisis de conglomerados de los datos de volumen cerebral dividió a los participantes en tres grupos, y los datos de las pruebas cognitivas indicaron que los participantes en los grupos 1, 2 y 3 estaban en las etapas temprana, intermedia y tardía de la EM, respectivamente. Los hallazgos sugieren que la función cognitiva disminuye junto con el volumen cerebral y proporciona información sobre diferentes pruebas cognitivas para capturar los cambios en la patología cerebral.

> Lempriere, S. Brain volume is associated with cognition in MS. Nat Rev Neurol 18, 637 (2022). https://doi. org/10.1038/s41582-022-00731-9.

# SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA DEMENCIA

Un nuevo trabajo basado en los resultados de los estudios de asociación de todo el genoma en la enfermedad de Alzheimer ha identificado mecanismos moleculares que se comparten con algunos trastornos psiquiátricos. El estudio aprovechó los datos ómicos y tiene el potencial realista de dilucidar mecanismos de enfermedad desconocidos; sin embargo, la falta de información acerca de los síntomas neuropsiquiátricos en los participantes con enfermedad de Alzheimer limita las conclusiones.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es clínicamente heterogénea. Además de las características centrales del deterioro cognitivo y funcional, también se caracteriza por una gama a menudo debilitante de síntomas neuropsiquiátricos. Estos síntomas más comúnmente incluyen apatía, depresión, agitación y psicosis y están presentes en cierta medida en la mayoría de las personas con demencia EA. Los tratamientos para los síntomas neuropsiquiátricos de la EA son solo modestamente eficaces y, en algunos casos (por ejemplo, antipsicóticos), conllevan serios problemas de seguridad. La necesidad de nuevos tratamientos para los síntomas neuropsiquiátricos de la EA es clara, y abordar este problema debe comenzar con una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la heterogeneidad

de los síntomas. Hay, en términos generales, dos rutas para lograr este objetivo. El primero es el descubrimiento de mecanismos de enfermedad completamente nuevos en cohortes de individuos con EA en los que los síntomas neuropsiquiátricos se han caracterizado clínicamente. El segundo implica la búsqueda de mecanismos compartidos entre la EA y otros trastornos psiquiátricos. Esta última ruta está motivada por la observación de que los síndromes afectivos, psicóticos o agitados que ocurren en la demencia comparten algunas similitudes fenomenológicas con los trastornos psiquiátricos que generalmente comienzan más temprano en la vida. De hecho, este concepto es uno de los pilares de la lógica detrás de un nuevo estudio realizado por Thomas Wingo y colegas que integró los resultados de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con datos transcriptómicos y proteómicos para identificar proteínas causales que se comparten entre los trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. Sin embargo, hay límites a lo que este estudio puede decirnos sobre los mecanismos subyacentes a los síntomas neuropsiquiátricos en la EA.

Wingo et al. utilizaron estadísticas resumidas de cinco GWAS de las principales enfermedades neurodegenerativas (incluida la EA), ocho GWAS de afecciones y rasgos psiquiátricos y once GWAS de fenotipos de neuroimagen estructural para identificar correlaciones genéticas en todos los fenotipos. Usando las estadísticas de resumen, los investigadores realizaron un estudio de asociación de todo el proteoma, aleatorización mendeliana basada en datos resumidos y análisis de colocalización para identificar posibles proteínas causales para cada fenotipo. Por último, observaron cuáles de estas proteínas causales se compartían a través de los fenotipos. Curiosamente, los autores encontraron una superposición considerable entre las proteínas causales identificadas en la enfermedad neurodegenerativa y los trastornos psiquiátricos. Una de las conclusiones extraídas por Wingo et al. fue que estas asociaciones reflejan mecanismos compartidos entre la EA y los trastornos psiquiátricos, por lo que los medicamentos dirigidos a las proteínas compartidas podrían ser útiles para tratar tanto la EA primaria como los síntomas neuropsiquiátricos asociados. Sin embargo, las estadísticas de resumen de GWAS utilizadas en el estudio fueron de estudios de casos y controles de EA en los que no se midieron los síntomas neuropsiquiátricos comórbidos. Por lo tanto, la conclusión con respecto a los objetivos de tratamiento comunes debe considerarse con precaución, ya que sigue habiendo cierta ambigüedad sobre lo que reflejan las proteínas causales compartidas.

Sabemos que la EA es una enfermedad clínicamente heterogénea, pero lo que está cada vez más claro es que también existe heterogeneidad biológica entre los individuos con EA. Por ejemplo, la psicosis, caracterizada por delirios y alucinaciones (pero clínicamente distinta de la esquizofrenia), está presente en aproximadamente el 40% de los individuos con EA, y un creciente cuerpo de evidencia ha identificado correlatos genómicos y neurobiológicos de estos síntomas dentro de la EA. En particular, los primeros loci de riesgo para la psicosis de EA se informaron en 2021, y se han observado diferencias en la metilación del ADN cerebral entre individuos con EA con y sin psicosis. En un estudio, la psicosis de la EA se correlacionó genéticamente con el trastorno depresivo mayor y los años de educación. Además, la evidencia indica que, en comparación con los individuos con EA sin psicosis, los individuos con psicosis EA tienen un mayor riesgo genético de esquizofrenia y regiones diferencialmente metiladas del genoma en

loci asociados a esquizofrenia. Los datos preliminares indican que el riesgo genético de depresión mayor es más alto en personas con EA que tienen síntomas depresivos que en personas con EA sin síntomas depresivos, lo que sugiere que, con respecto a los síndromes neuropsiquiátricos, los individuos con EA no son un grupo biológicamente homogéneo. En cualquier GWAS de EA se podría esperar razonablemente que entre el 10% y el 50% de los participantes con EA tuvieran psicosis comórbida. Aunque es poco probable que esta comorbilidad afecte la capacidad de identificar genes asociados a la EA en un GWAS, podría tener un efecto en las mediciones de las correlaciones genéticas entre la EA y los rasgos psiquiátricos debido a la evidencia de que tanto la EA como la psicosis dentro de la EA tienen cierta superposición genética con otras afecciones psiquiátricas. Por lo tanto, las señales de correlación genética que sustentan los hallazgos de Wingo et al. tienen al menos dos impulsores potenciales. El primero son las asociaciones entre los trastornos psiquiátricos y la EA primaria; sin embargo, el segundo son las correlaciones entre los trastornos psiquiátricos y los síntomas neuropsiquiátricos comórbidos no medidos en individuos con EA. Esta posibilidad no necesariamente hace que las asociaciones reportadas sean falsas, pero tiene implicaciones al sacar conclusiones sobre las vías para el desarrollo del tratamiento. Con el fin de desarrollar tratamientos para los síntomas neuropsiquiátricos en la EA, en última instancia, se debe estudiar a los individuos con EA que se han sometido a la caracterización clínica de la presencia o ausencia de estos síntomas. En la actualidad, los mecanismos moleculares compartidos identificados no representan necesariamente un marcador específico de síntomas neuropsiquiátricos en la EA.

En términos generales, como campo, ciertamente necesitamos más estudios que empleen la metodología utilizada por Wingo et al., pero se requiere una mayor validación de estos resultados en cohortes de EA clínicamente caracterizadas para síntomas neuropsiquiátricos. Con este fin, una extensión del estudio sería probar si los niveles de las proteínas candidatas compartidas identificadas por Wingo et al. difieren en el tejido cerebral de los individuos con EA con y sin síntomas neuropsiquiátricos. En la actualidad, los autores solo han inferido que las proteínas están involucradas en la enfermedad en virtud de la asociación entre los niveles de proteínas en el tejido cerebral humano (de una variedad de fuentes con una variedad de patologías) y los polimorfismos de un solo nucleótido de las estadísticas resumidas de GWAS de apoyo.

Comprender los mecanismos moleculares que se comparten entre los síntomas neuropsiquiátricos en la EA y otras afecciones psiquiátricas que ocurren más temprano en la vida podría ayudar a desarrollar nuevos tratamientos para ambos grupos de afecciones, o para guiar el uso más efectivo de los medicamentos psicotrópicos existentes en la EA. Aprovechar los datos ómicos es una vía sensata para lograr esto, pero, para asegurarse de que los mecanismos identificados sean específicos, se requiere una validación adicional. Los diseños de estudio alternativos para dilucidar señales más específicas implicarían pruebas de asociación dentro de grupos de individuos con EA caracterizados por síndromes neuropsiquiátricos y entre estos grupos y controles sanos. Sin embargo, al capitalizar los recursos GWAS a gran escala que se han acumulado en los últimos años, el estudio exhaustivo de Wingo et al. allana el camino para futuras investigaciones en esta área poco estudiada al producir una serie de nuevas proteínas candidatas que ahora se pueden cuantificar en cohortes de EA con evaluaciones psiquiátricas detalladas.

> Creese, B., Lunnon, K. Neuropsychiatric symptoms in AD: the search for mechanisms. Nat Rev Neurol 18, 639-640 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00721-x

> Wingo, T. S. et al. Shared mechanisms across the major psychiatric and neurodegenerative diseases. Nat. Commun. 13, 4314 (2022).

# GENÓMICA



# **GENÓMICA DEL ICTUS**

Los estudios previos de asociación de genoma completo (GWAS) de accidente cerebrovascular, la segunda causa principal de muerte entodo el mundo, se realizaron predominantemente en poblaciones de ascendencia europea. Un metanálisis GWAS de ascendencia cruzada de 110 182 pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular (cinco ancestros, 33% no europeos) y 1 503 898 individuos control, muestra señales de asociación para accidente cerebrovascular y sus subtipos en 89 (61 nuevos) loci independientes: 60 en análisis primarios ponderados por varianza inversa y 29 en metarregresión secundaria y análisis multirastra. Sobre la base de la validación interna de ascendencia cruzada y un seguimiento independiente en 89 084 casos adicionales de accidente cerebrovascular (30% no europeos) y 1 013 843 individuos control, se replicaron el 87% de los loci de riesgo de accidente cerebrovascular primario y el 60% de los loci de riesgo de accidente cerebrovascular secundarios. Los tamaños del efecto estaban altamente correlacionados entre los ancestros. El mapeo fino de ascendencia cruzada, el análisis de mutagénesis in silico y los análisis de asociación de todo el transcriptoma y proteoma revelaron genes causales putativos (como SH3PXD2A y FURIN) y variantes (como GRK5 y NOS3). Utilizando un enfoque triple, existe evidencia genética de supuestos efectos farmacológicos, destacando F11, KLKB1, PROC, GP1BA, LAMC2 y VCAM1 como posibles objetivos, con medicamentos ya bajo investigación para el accidente cerebrovascular para F11 y PROC. Una puntuación poligénica que integra GWAS de ascendencia cruzada y TCS específicos de ascendencia con factores de riesgo vascular GWAS (puntuaciones poligénicas integrativas) predijo fuertemente el accidente cerebrovascular isquémico en poblaciones de ascendencia europea, asiática oriental y africana. Las puntuaciones de riesgo genético del accidente cerebrovascular fueron predictivas del accidente cerebrovascular isquémico independientemente de los factores de riesgo clínicos en 52 600 participantes de ensayos clínicos con enfermedad cardiometabólica. Estos resultados proporcionan información para definir la biología, revelar posibles objetivos farmacológicos y derivar herramientas de predicción de riesgo genético a través de la información de ancestros.



Identificación de variantes genéticas que influyen en el riesgo de accidente cerebrovascular

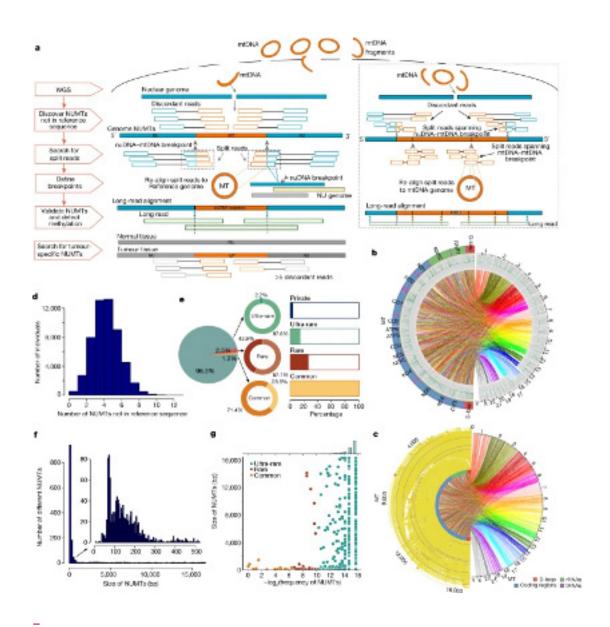
informs drug discovery and risk prediction across ancestries. Nature 611, 115-123 (2022). https://doi. org/10.1038/s41586-022-05165-3

Mishra, A., Malik, R., Hachiya, T. et al. Stroke genetics

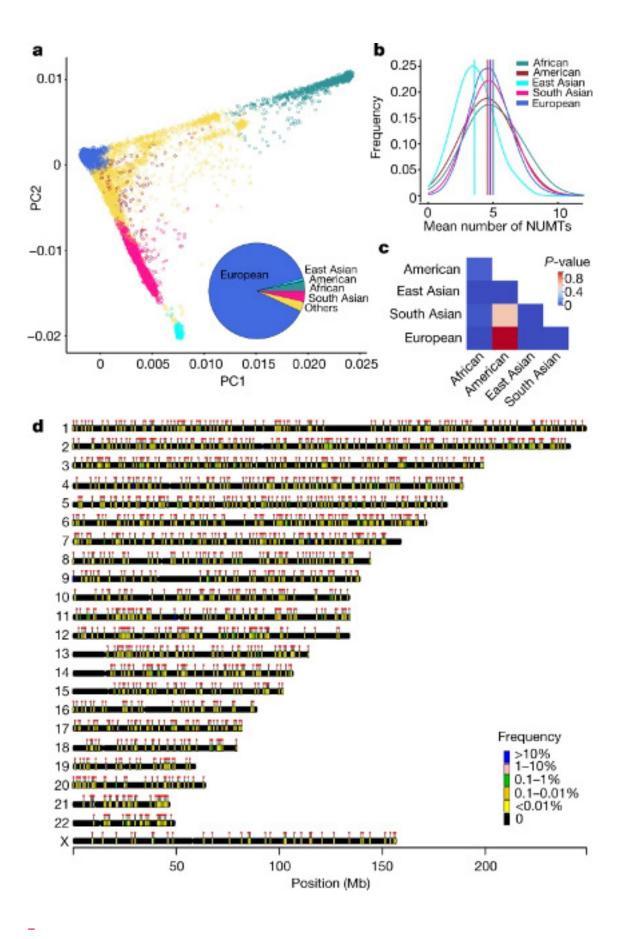
# SECUENCIAS DE ADN MITOCONDRIAL INCRUSTADAS **NUCLEARMENTE EN EL GENOMA HUMANO**

La transferencia de ADN de los orgánulos citoplasmáticos al núcleo celular es un legado del evento endosimbiótico: se cree que la mayoría de los segmentos nucleares-mitocondriales (NUMT) son antiguos, anteriores a la especiación humana. Wei Wei, del Department of Clinical Neuroscience, School of Clinical Medicine, y de la Medical Research Council Mitochondrial Biology Unit, de la University of Cambridge, en Reino Unido, analizaron secuencias del genoma completo de 66 083 personas, incluidas 12 509 personas con cáncer, y demostramos la transferencia continua de ADN mitocondrial al núcleo, lo que contribuye a un complejo panorama de NMTs. Más del 99% de los individuos tenían al menos uno de 1637 NUMT diferentes, y 1 de cada 8 individuos tenía un NUMT ultra raro que está presente en menos del 0.1% de la población. Más del 90% de los NUMTs existentes que se evalúan se insertaron en el genoma nuclear después de que los humanos divergieron de los simios. Una vez incrustadas, las secuencias ya no estaban bajo la restricción evolutiva observada dentro de la mitocondria, y las mutaciones específicas de NUMTs tenían una firma mutacional diferente al ADN mitocondrial. Se observaron NUMTs de novo en la

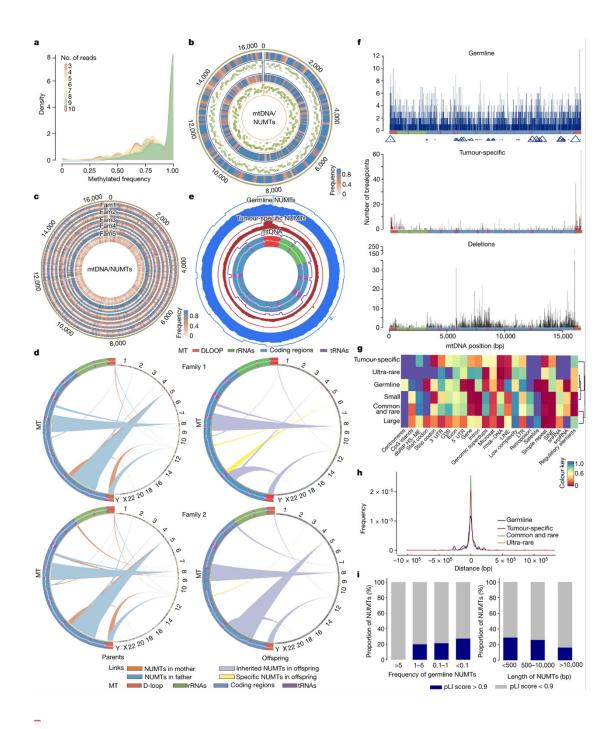
línea germinal una vez en cada 104 nacimientos y una vez en cada 103 cánceres. Los NUMTs involucraron preferentemente ADN mitocondrial no codificante, vinculando la transcripción y la replicación a su origen, con la inserción nuclear involucrando múltiples mecanismos, incluida la reparación de rotura de doble cadena asociada con la unión de la proteína 9 del dedo de zinc del dominio PR (PRDM9). La frecuencia de los NUMTs específicos del tumor difirió entre los cánceres, incluida una inserción probablemente causal en un liposarcoma mixoide. Existe evidencia de selección contra NUMTs sobre la base del tamaño y la ubicación genómica, dando forma a un paisaje humano NUMT altamente heterogéneo y dinámico.



Detección de NUMTs en 53 574 individuos



NUMTs en las diferentes poblaciones



Características de los NUMTs en humanos.

Wei, W., Schon, K.R., Elgar, G. et al. Nuclear-embedded mitochondrial DNA sequences in 66,083 human genomes. Nature 611, 105-114 (2022). https://doi. org/10.1038/s41586-022-05288-7

# LA NUEVA ERA DE LA GENÓMICA FUNCIONAL

Los últimos 25 años de investigación genómica revelaron primero qué genes están codificados por el genoma humano y luego un catálogo detallado de la variación del genoma humano asociada con muchas enfermedades. A pesar de esto, la función de muchos genes y elementos reguladores de genes sigue estando mal caracterizada, lo que limita nuestra capacidad de aplicar estos conocimientos a las enfermedades humanas. El advenimiento de nuevas herramientas de genómica funcional CRISPR permite la caracterización escalable y multiplexable de genes y elementos reguladores de genes codificados por el genoma humano. Estos enfoques prometen revelar mecanismos de función y regulación de genes, y permitir la exploración de cómo los genes trabajan juntos para modular fenotipos complejos.

Uno de los grandes desafíos en la biología humana es definir sistemáticamente cómo funciona cada gen en el espacio, en el tiempo y en la enfermedad. La complejidad de los sistemas biológicos, incluida la especificidad del tipo celular de las funciones de las proteínas, los mecanismos compensatorios incrustados en el genoma y los efectos combinatorios de los complejos multiproteicos, hace que esta sea una tarea ambiciosa. Aunque sabemos que combinaciones específicas de genes exhiben propiedades emergentes cuando se expresan juntas, lo que permite la generación de muchos tipos y comportamientos celulares diversos, no tenemos una comprensión integral de estos tipos de programas genéticos complejos, en gran parte debido a la falta de herramientas disponibles para probar sistemáticamente la función de los genes.

La capacidad de manipular el genoma humano, el epigenoma y el transcriptoma y luego medir un fenotipo nos permite definir experimentalmente la función del gen. Las tecnologías basadas en CRIS-PR han facilitado un inmenso progreso en nuestras capacidades de manipulación experimental, permitiendo la manipulación escalable de ADN y ARN para perturbar la función de los genes. Dado el amplio interés en las herramientas CRISPR, ha habido un rápido progreso en la construcción de capacidades fundamentales de CRISPR para aumentar la escalabilidad, la especificidad y la multiplexabilidad de los enfoques CRISPR e integrar estas herramientas con los avances tecnológicos en imágenes, secuenciación y síntesis de ADN, que en conjunto deberían sinergizar para impulsar una nueva revolución en la genética humana.

# Genómica funcional aplicada a la biología humana

La manipulación del genoma y los enfoques genómicos funcionales a gran escala se han aplicado ampliamente durante décadas, predominantemente en organismos modelo como la levadura, para determinar los efectos particulares de los productos génicos o identificar genes involucrados en procesos celulares específicos. Sin embargo, la versatilidad y utilidad de estas aplicaciones para la biología humana se han ampliado sustancialmente con el reciente advenimiento de las tecnologías de edición de genoma, epigenoma y transcriptoma basadas en CRISPR.

La edición del genoma ofrece la posibilidad de conectar el genotipo con el fenotipo mediante la manipulación experimental de secuencias de ADN genómico. Los experimentos seminales en células humanas demostraron que las endonucleasas de ADN no programables podrían crear roturas de doble cadena de ADN (DSB) en una secuencia objetivo de ADN. En las células humanas, los DSB generalmente se reparan a través de la vía de reparación del ADN de unión de extremo no homóloga (NHEJ) propensa a errores que resulta en alteraciones genómicas no programadas o por la vía de reparación del ADN de recombinación homóloga (HR) que, en presencia de un donante de ADN exógeno, da lugar a alteraciones programadas para las secuencias de ADN objetivo. La capacidad de hacer DSB específicos y aprovechar la vía de recursos humanos desbloqueó la inmensa promesa de la ingeniería genómica, que ha sido facilitada por el estudio de los factores de reparación del ADN que modulan las estrategias de ingeniería del genoma. La primera plataforma programable de edición del genoma utilizó proteínas de unión al ADN de dedo de zinc (ZF) fusionadas a una nucleasa dividida para generar nucleasas de dedos de zinc (ZFN) para la edición del genoma dirigida. Posteriormente, las proteínas efectoras similares a activadores de transcripción (TALE) se reutilizaron de manera similar en una plataforma de edición del genoma de nucleasa efectora similar a un activador de transcripción (TALEN) como resultado del descubrimiento de su código modular de reconocimiento de ADN de proteínas. Las tecnologías de edición del genoma ZFN y TALEN

se han utilizado para la edición del genoma en sitios específicos para una variedad de aplicaciones clínicas y de investigación. Las proteínas quiméricas ZF y TALE fusionadas con reguladores transcripcionales en lugar de nucleasas dieron lugar a editores epigenéticos para la manipulación programable de la expresión génica en células humanas. Aunque estas tecnologías avanzaron considerablemente en el campo de la terapia celular y la medicina genética, requirieron una ingeniería de proteínas totalmente personalizada para cada nuevo sitio de manipulación genética, lo que limitó su versatilidad y adopción.

El cribado genómico funcional programable de pérdida de función de todo el genoma fue, por primera vez, habilitado en células humanas mediante la tecnología de interferencia de ARN (ARNi) utilizando ARN interferentes pequeños (ARNsi) o ARN de horquilla corta (shRNAs). A diferencia de la tecnología ZF y TALE, el ARNi permitió en gran medida la perturbación a escala genómica de las células humanas, ya que la modulación de la función génica solo requiere la expresión de un ARN corto que actúa como una molécula efectora programable. Sin embargo, la interpretación y validación de los experimentos de ARNi se vio afectada por los efectos significativos fuera del objetivo inherentes al hecho de que el mecanismo de silenciamiento del gen ARNi refleja estrechamente el silenciamiento génico del microARN (miARN). En ambos casos, una "región semilla" corta de seis a ocho nucleótidos inicia el silenciamiento génico. Las pantallas a escala genómica de mamíferos también fueron habilitadas por mutagénesis química aleatoria o de transposones.

### Genómica funcional en la era CRISPR

La capacidad de CRISPR-Cas9 para reconocer secuencias de ADN de una manera totalmente programable y altamente específica a través de la expresión de ARN quía de orientación corta eludió las limitaciones de los enfoques existentes de edición del genoma y detección de todo el genoma, y allanó el camino para el desarrollo continuo de nuevas modalidades de edición y detección que han producido información valiosa en muchos campos de la biología. La mayoría de las plataformas de genómica funcional CRISPR de pérdida de función utilizan endonucleasas Cas9 o Cas12a que, una vez coexpresadas con ARN de quía única (sqRNAs), inducen DSB en genes diana, lo que resulta en la interrupción génica a través de mutaciones fuera de marco mediadas por NHEJ. Alternativamente, las plataformas de genómica funcional de interferencia CRISPR de pérdida de función (CRISPRi) aprovechan la Cas9 nucleasa inactiva (dCas9) fusionada con dominios efectores para editar el epigenoma y reprimir la expresión génica. Los enfoques genómicos funcionales de activación de CRISPR de ganancia de función (CRISPRa) activan la expresión génica a través de dCas9 fusionado con dominios efectores que aumentan la expresión génica. Por último, las tecnologías de mutagénesis por saturación CRISPR, edición de bases y edición de primos deberían permitir la adopción generalizada de pantallas de edición del genoma programadas agrupadas escalables que puedan usarse para identificar alteraciones de nucleótidos o aminoácidos que confieren fenotipos de pérdida de función y ganancia de función. La característica clave de todas estas plataformas genómicas funcionales CRISPR es que es relativamente fácil expresar una proteína CRISPR y una biblioteca de sgRNAs dirigidos al genoma para modular de manera robusta y específica la función del gen.

Las primeras pantallas de genómica funcional de nucleasa CRISPR a escala genómica en células humanas demostraron la viabilidad de mutar la mayoría de los genes codificados por el genoma humano en un solo experimento. Estos estudios históricos identificaron genes necesarios para la proliferación celular y para la respuesta celular a los medicamentos contra el cáncer, demostrando por primera vez la utilidad de CRISPR como plataforma de descubrimiento genómico funcional. Del mismo modo, las primeras pantallas CRISPRi a escala genómica demostraron que la edición del epigenoma puede identificar los genes necesarios para la proliferación celular y la respuesta a las toxinas de las proteínas. Las primeras pantallas CRISPRa identificaron productos genéticos que regulan el ciclo celular, la muerte celular y la identidad celular, así como la respuesta a toxinas proteicas o medicamentos contra el cáncer. La comparación de los datos de CRISPRi y CRISPRa demostró que los experimentos de pérdida de función y ganancia de función son complementarios y juntos revelan una imagen más completa de los genes que regulan los fenotipos celulares humanos. Del mismo modo, la comparación de RNAi, CRISPR, CRISPRi y CRISPRa informa de la comprensión de los fenotipos.

Es importante destacar que estos experimentos iniciales de genómica funcional CRISPR se diseñaron como pantallas de genómica funcional agrupadas, que son relativamente económicas y fáciles de

implementar. En tal diseño, se perturba un solo gen por célula y la consecuencia celular de estas perturbaciones se identifica mediante la lectura de la distribución de sgRNA en la población celular de interés utilizando secuenciación cuantitativa. La abundancia de cada sgRNA dentro de una muestra se puede medir bajo múltiples condiciones experimentales, lo que permite inferir los genes cuya interrupción funcional da lugar a un fenotipo celular particular. Estas pantallas iniciales se centraron principalmente en la demostración de prueba de principio de las pantallas CRISPR a escala genómica y en la optimización del diseño de sgRNAs.

# Aplicación de herramientas CRISPR para obtener información biológica y relevante para la enfermedad

Los primeros esfuerzos posteriores aclararon los genes que se requieren para la proliferación celular o la supervivencia en varios modelos celulares, así como las dependencias genéticas específicas del tipo celular asociadas con genes impulsores específicos del cáncer, como NRAS. Los esfuerzos a gran escala han definido los genes necesarios para la viabilidad celular a través de cientos de líneas celulares de cáncer humano, revelando principios de esencialidad genética central y específica del contexto y proporcionando posibles objetivos terapéuticos contra el cáncer. Los cribados CRISPR basados en la viabilidad todavía se realizan de forma rutinaria para definir genes que son requeridos bajo estados celulares específicos como la pluripotencia o diferenciación, que modulan la patogénesis viral o bacteriana, que son requeridos bajo condiciones metabólicas específicas o que exhiben letalidad sintética con fármacos o con otros genes. También se han realizado cribados de supervivencia más sofisticados para identificar reguladores procesos más específicos, incluyendo apoptosis, senescencia o proliferación.

CRISPR también permite la generación de bibliotecas completas de variantes de un solo nucleótido en ubicaciones genómicas endógenas definidas a través de la reparación del ADN dirigida por homología, un enfoque conocido como mutagénesis de saturación. En este enfoque, la nucleasa Cas9 está programada para editar una región genómica endógena específica, como los exones codificantes de un gen de interés, por ejemplo, el gen supresor de tumores BRCA1, y un conjunto de moléculas donantes de ADN se cointroducen con las alteraciones codificantes de

proteínas programadas deseadas, lo que resulta en un conjunto de células que expresan variantes mutadas de función desconocida. Luego se puede realizar un cribado basado en la selección para revelar variantes genéticas que confieren un fenotipo dado. La mutagénesis por saturación se ha utilizado para evaluar experimentalmente un gran número de variantes del gen BRCA1 de función desconocida que habían sido identificadas en humanos que podrían conducir a la predisposición al cáncer. Otro enfoque que permite la edición de precisión del genoma escalable es la edición de bases. Los editores de base se han utilizado en pantallas a gran escala para la caracterización funcional de variantes génicas que modulan la función génica. Los editores de bases mutan una pequeña ventana de ADN monocatenario en el sitio de unión de sgRNA, por lo que las pantallas del editor de bases requieren la expresión de sgRNAs que se dirigen densamente a secuencias genómicas de interés. En las primeras pantallas de editor de bases a gran escala, se identificaron variantes en los genes de respuesta al daño del ADN que afectaron la aptitud celular y la respuesta a los medicamentos. Estas técnicas son particularmente útiles en la investigación oncológica cuando se trata de identificar mutaciones que alteran la función del gen supresor de tumores o que confieren resistencia a la terapéutica anticancerosa. La mutagénesis de saturación y la edición de bases nos permiten medir cómo la variación genética afecta la función de los genes y vincular los genotipos variantes con los fenotipos.

Las posibles aplicaciones de los cribados CRISPR agrupados se incrementan considerablemente por la capacidad de realizar cribados basados en la clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) para identificar genes implicados en cualquier proceso que pueda leerse mediante citometría de flujo. Los ejemplos de lecturas que se han empleado incluyen reporteros transcripcionales fluorescentes de la actividad de la vía de señalización o del estado celular, función del elemento regulador del gen, captación de proteínas fluorescentes marcadas, virus fluorescentes o bacterias fluorescentes, superficie celular o expresión de proteínas intracelulares utilizando anticuerpos, interacciones de proteínas a través de lecturas basadas en transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) o abundancia de moléculas pequeñas a través de FRET-based FRET-based fluorescencia. Estos variados ejemplos demuestran la amplia utilidad de las pantallas basadas en FACS para aprovechar el poder de las sondas fluorescentes y aprovechar el

rendimiento de un enfoque de detección agrupado para identificar rápidamente los genes de interés.

A medida que las pantallas CRISPR agrupadas se han convertido en rutina, han surgido bases de datos que tienen como objetivo aprovechar los datos generados en pantallas e instituciones para aplicaciones adicionales. El Mapa de Dependencia del Cáncer (DepMap) es una de esas bases de datos, centrada en el perfil de líneas celulares cancerosas para la sensibilidad a perturbaciones genéticas y de moléculas pequeñas (https://depmap.org/ portal/). Más allá de utilizar esta base de datos para buscar genes esenciales, el conjunto de datos combinatorios de genes multiparamétricos de tipo celular × genes esenciales permite a los investigadores identificar genes con patrones similares de esencialidad entre los tipos de células, lo que ha llevado a la identificación de nuevos componentes de las vías metabólicas, complejos de proteínas y pares de genes letales sintéticos en el cáncer. Esta base de datos también permite conocer conjuntos de genes más pequeños que pueden usarse para experimentos piloto o para probar nuevas modalidades de detección. Los usos creativos desarrollados a partir de esta base de datos combinatoria indican que será valioso continuar compilando bases de datos de resultados de detección generados a partir de nuevas modalidades de detección y tipos de células adicionales relevantes para la enfermedad. Otra base de datos reciente se extiende más allá de las lecturas de supervivencia para compilar lecturas fenotípicas más complejas, incluida la expresión de proteínas y la respuesta funcional a los tratamientos farmacológicos y la exposición al virus en plataformas de detección en un esfuerzo por compilar una comprensión sistemática de las relaciones genotipo a fenotipo.

## Apuntando al genoma no codificante

Aunque las modalidades de detección CRISPR descritas anteriormente son ampliamente versátiles, se centran principalmente en la región codificadora de proteínas del genoma. Sin embargo, el genoma contiene abundante información que regula la expresión génica y el estado celular albergado en regiones no codificantes de proteínas, incluida la producción de ARN funcionales como miARN y ARN largos no codificantes (IncRNA) y la presencia de elementos potenciadores y silenciadores genómicos. Debido a su función como aglutinantes guiados por ARN de ADN o ARN, las herramientas CRISPR-Cas se pueden utilizar para atacar estos componentes del genoma que comprenden la "materia oscura" genética que tradicionalmente ha sido difícil de manipular sistemáticamente, particularmente para estudios funcionales a escala genómica.

Se sabe que los ARN no codificantes expresados en patrones específicos del tipo celular afectan el estado y la función celular, incluidos los miARN, que son importantes para mediar los procesos de desarrollo y se desregulan en muchos tipos de cáncer, y los IncARNs, que pueden tener una amplia gama de consecuencias funcionales en el desarrollo y la enfermedad debido a su capacidad para regular la expresión génica. Se han desarrollado enfoques de genómica funcional CRISPR para dirigirse a genes que codifican miRNAs y IncRNAs. Esta estrategia ha permitido la identificación de miRNAs que promueven la aptitud celular en modelos de cáncer, y las pantallas dirigidas a IncRNA han identificado reguladores del factor nuclear-к В (NF-к B) y potenciales dianas terapéuticas contra el cáncer. En principio, cualquier enfoque genómico funcional CRISPR puede identificar la función de los ARN no codificantes.

Sin embargo, en la práctica es más difícil dirigirse a los ARN no codificantes, como los IncRNAs, a través de la edición estándar del genoma CRISPR mediada por NHEJ ya que, a diferencia de los genes codificadores de proteínas, los IncRNAs carecen de un marco de lectura abierto que pueda ser fácilmente interrumpido por indels de cambio de marco mediados por CRISPR. Los ARN no codificantes, en principio, pueden interrumpirse mediante la edición del genoma a través de grandes deleciones, apuntando a sitios de empalme o insertando a través de la reparación dirigida por homología de trampas genéticas que terminan la transcripción; sin embargo, en la práctica para aplicaciones de genómica funcional, las grandes deleciones e inserciones genómicas mediadas por CRISPR son relativamente ineficientes, y los sitios de empalme dirigidos pueden estar limitados por reglas de sgRNA en la focalización y fuera de la focalización. CRISPRi/a puede utilizarse para activar y reprimir directamente la expresión de IncRNAs y, potencialmente, otros RNAs no codificantes, perturbando así la función génica. Sin embargo, CRISPRi/a puede no ser adecuado para diseccionar la función de ciertas clases de ARN no codificantes, como los IncRNAs, con sitios de inicio de transcripción adyacentes y/o divergentes de genes codificadores de proteínas o miARN codificados

dentro de intrones de genes codificadores de proteínas. Los nuevos algoritmos para predecir sgRNAs que resultan en la modulación funcional de lncRNA a través de CRISPRi y la edición basada en CRISPR de genes lncRNA serán útiles a medida que estos tipos de pantallas crezcan en número. Sin embargo, como ocurre con los genes codificadores de proteínas, los cribados genómicos funcionales dirigidos a regiones no codificantes requieren una planificación y validación cuidadosas para evitar interpretaciones inadecuadas basadas en efectos fuera del objetivo.

La variación genética está asociada con muchas enfermedades humanas. El reciente aumento en el perfil genético de las poblaciones de enfermedades ha llevado a una explosión de GWAS que documentan variantes genómicas de polimorfismo de nucleótido único (SNP) que se correlacionan con el riesgo de enfermedad. Aunque esto teóricamente puede ayudar a los investigadores y desarrolladores de fármacos a identificar genes a los que dirigirse con terapias candidatas, la aplicación directa de estos estudios es un desafío porque hasta el 95% de los SNP GWAS identificados se encuentran en regiones no codificantes del genoma. Estas variantes no codificantes pueden contribuir al riesgo de enfermedad debido a su presencia en elementos potenciadores o silenciadores, sitios de empalme u otras regiones de cromatina que afectan la expresión génica. Aunque un enfoque común es asignar el gen más proximal como el objetivo relevante de facto para la enfermedad, los estudios dirigidos a enfermedades específicas o regiones genómicas han indicado que hasta el 50% de las variantes ligadas a la enfermedad no afectan directamente la expresión del gen más cercano. Además, la relación entre las regiones reguladoras de la cromatina y la expresión génica es altamente dependiente del tipo celular, lo que complica aún más la capacidad de asignar variantes de enfermedad identificadas por GWAS a objetivos terapéuticos. La aplicación de herramientas CRISPR para abordar sistemáticamente este problema de asignar variaciones genómicas genéticamente asociadas a la expresión génica relevante para la enfermedad se encuentra en sus primeras etapas, pero promete convertirse en un enfoque poderoso para identificar SNPs funcionales y asignar nuevos objetivos terapéuticos a enfermedades etiologías complejas.

Los elementos reguladores de genes que modulan la expresión de genes que regulan el crecimiento o la supervivencia celular pueden ser mapeados por pantallas de supervivencia CRISPR o CRISPRi. Sin embargo, la mayoría de los elementos reguladores de genes no pueden ser mapeados por simples pantallas de supervivencia, ya que la biología de un fenotipo esperado a menudo no está clara. Con estas cuestiones en mente, se han desarrollado enfoques basados en la edición epigenética CRISPR para dirigirse sistemáticamente a las regiones intergénicas y los efectos de lectura sobre la expresión génica. En un enfoque, las células cargadas con diferentes elementos CRISPRi dirigidos a regiones no codificantes se sometieron a scRNA-seg para determinar los efectos sobre el transcriptoma, identificando así genes regulados por uno o más elementos reguladores de genes de manera imparcial. Otro enfoque ha utilizado bibliotecas CRISPRi o CRISPRa agrupadas personalizadas para dirigirse a elementos reguladores de genes putativos de manera mosaica para cada gen de interés. Luego se usaron sondas o anticuerpos de hibridación in situ de fluorescencia de ARN (FISH) para etiquetar transcripciones o proteínas de un gen particular de interés, y una pantalla basada en FACS permitió la recuperación de guías que afectaban la expresión de ese gen. En un estudio, el proceso se repitió para un total de 30 genes. Estos estudios utilizaron modalidades CRISPR existentes, incluyendo CRISPRi o CRISPRa, pero diferentes dominios pueden ser más efectivos para vincular regiones no codificantes del genoma, incluidas las regiones potenciadoras, a la expresión génica. En un estudio, se desarrollaron sistemas de doble efector con dominios dCas9 optimizados y vinculadores agregados a las construcciones de la guía para reclutar dominios adicionales para activar y desactivar eficazmente (enCRISPRa) o desactivar (enCRISPRi) elementos potenciadores. Por último, los enfoques de mutagénesis de saturación y edición de bases descritos anteriormente también podrían utilizarse para modelar variantes de elementos reguladores de genes asociados con enfermedades, ya que permiten la generación precisa de variantes genéticas particulares de interés. A medida que los investigadores continúen construyendo sobre estos enfoques para mejorar el rendimiento y explorar la especificidad del tipo de célula, nuestra capacidad para utilizar de manera eficiente la abundancia de datos de secuenciación humana para predecir objetivos terapéuticos mejorará enormemente.

#### Mapeo de interacciones genéticas con CRISPR

El aumento de la complejidad del organismo no se asocia con un aumento proporcional en el número de genes codificados por el genoma. Por lo tanto, la complejidad y el número de tipos de células en los organismos multicelulares deben surgir de propiedades emergentes impulsadas por la actividad de conjuntos de genes. En algunos aspectos, este principio se ejemplifica con el descubrimiento histórico de que la coexpresión de cuatro factores de transcripción, OCT4, SOX2, KLF4 y MYC, puede reprogramar células somáticas comprometidas con el linaje en células iPS. La actividad bioquímica emergente codificada por estos cuatro genes es necesaria y suficiente para reprogramar una célula a un estado pluripotente. Del mismo modo, la actividad coordinada de conjuntos de genes puede impulsar el compromiso del linaje, por ejemplo, con tipos específicos de neuronas. En términos más generales, los estudios en genética de levaduras han mapeado sistemáticamente cómo los pares y tríos de genes interactúan para impulsar la señalización, estructura y función celular. Estos resultados, junto con muchos otros, sugieren que las propiedades emergentes impulsadas por la función combinatoria de los genes subyacen a la complejidad celular y orgánica. El mapeo de interacciones genéticas (también conocido como epistasis) implica comparar las consecuencias fenotípicas de perturbar un par de genes solos o en combinación. Identificar las interacciones genéticas que impulsan la biología humana es un gran desafío para las plataformas de genómica funcional de próxima generación.

En organismos modelo, el mapeo de las interacciones genéticas tiene una larga e ilustre historia que revela la función de los genes, complejos de proteínas, vías de señalización y principios de evolución, desarrollo y enfermedad. Los primeros esfuerzos a gran escala en levaduras demostraron que los mapas de interacción genética podrían asignar funciones a miles de genes en un solo experimento. La aplicación de esta estrategia a muchos procesos fundamentales, incluyendo la vía secretora temprana de levaduras, la biología cromosómica, la función mitocondrial, el procesamiento del ARN, la endocitosis y la transcripción, condujo a numerosos conocimientos funcionales novedosos. Más recientemente, los artículos distintivos que utilizan Saccharomyces cerevisiae revelaron el primer y único paisaje genético funcional integral de una célula al mapear casi todas las interacciones genéticas en la levadura. Estos enfoques en la levadura utilizaron

enfoques clásicos de eliminación de genes para interrumpir genes no esenciales y enfoques de pérdida parcial de función para interrumpir la función génica esencial. Los mapas adicionales de interacción genética de ARNi en organismos modelo como Caenorhabditis elegans demostraron el poder de este enfoque como plataforma de descubrimiento en metazoos.

El interrogatorio sistemático de las interacciones genéticas permite al menos dos modos de descubrimiento. En un modo, tales pantallas pueden identificar interacciones genéticas individuales entre pares de genes. Las pantallas de interacción genética perturban pares de genes para buscar interacciones genéticas individuales con propiedades emergentes asociadas con un fenotipo de interés. Estos tipos de pruebas de detección de interacción genética también se denominan pruebas letales sintéticas cuando se aplican a las células cancerosas para identificar pares de alteraciones genéticas que reducen la viabilidad.

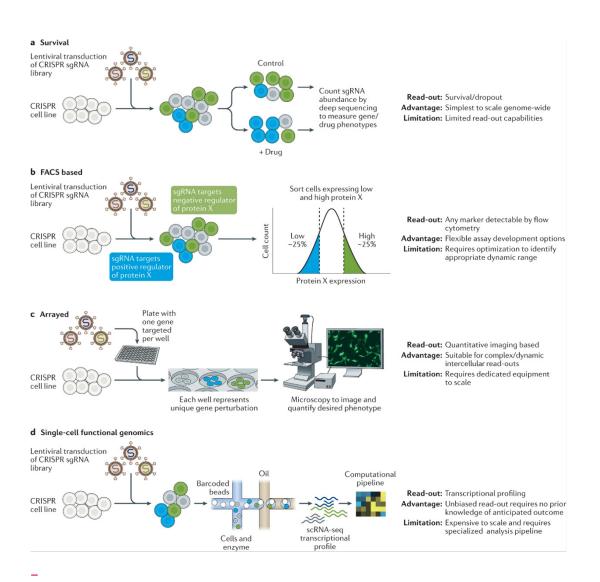
En el segundo modo de descubrimiento, un subconjunto de pantallas de interacción genética conocidas como mapas de interacción genética utilizan la firma de interacciones genéticas para cada gen para identificar conjuntos de genes con perfiles de interacción genética muy similares. Los genes que funcionan en el mismo complejo proteico, vía de señalización o proceso biológico tendrán perfiles de interacción genética similares, lo que nos permitirá utilizar el conocimiento existente para clasificar la función génica. Los mapas de interacción genética requieren una densidad de información más allá de lo que está presente en la mayoría de las pantallas de interacción genética para agrupar genes por función. Los ricos datos disponibles utilizando este método se han aplicado para revelar la función de los genes de manera imparcial y para identificar los mecanismos subyacentes para los fenotipos sintéticos letales y supresores que apuntan a estrategias terapéuticas para enfermedades humanas. A pesar del poder de estos enfoques, las pantallas y mapas de interacción genética generalmente no pueden identificar si las interacciones genéticas individuales que se identifican están directa o indirectamente relacionadas dentro de los procesos biológicos.

Las pantallas y mapas de interacción genética en células de mamíferos se realizan con mayor frecuencia mediante la clonación de bibliotecas de sgRNA lentiviral personalizadas dirigidas a docenas o cientos de genes de interés, y cada vector expresa dos sgRNAs dirigidos a un par de genes. En principio, las interacciones genéticas pueden identificarse mediante también coinfección aleatoria de células a alta multiplicidad de infección (MOI) con una biblioteca de lentivirus, cada uno codificando un solo sgRNA, de modo que la población de células contenga todas las posibles perturbaciones genéticas por pares y potencialmente de orden superior. Para experimentos diseñados para coactivar, comutar o coreprimir pares de genes, se puede usar una sola enzima CRISPR. En un enfoque alternativo, el uso de enzimas CRISPR ortogonales puede permitir la infección secuencial de las bibliotecas de sgRNA de tal manera que no se habilite ninguna perturbación hasta que las células estén coinfectadas con enzimas CRISPR y sus sgRNAs afines. La mayoría de las pantallas de interacción genética aprovechan los fenotipos de viabilidad celular como una simple lectura basada en la selección, ya que tales experimentos pueden requerir rápidamente un gran número de células para evaluar cuantitativamente los fenotipos de interacción genética presentes en grandes bibliotecas de sgRNA.

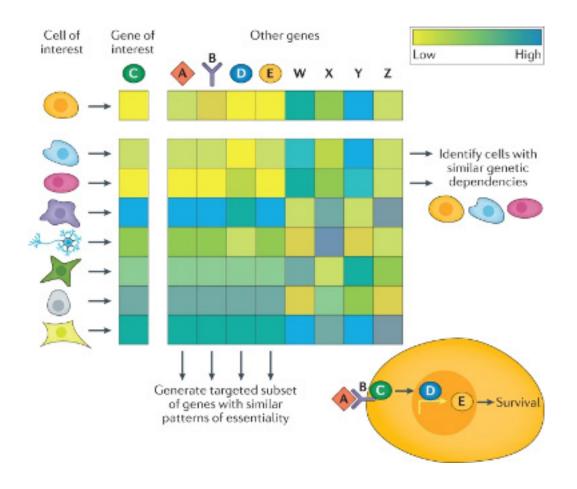
Las pantallas y mapas de interacción genética pueden ser "cuadrados", es decir, una matriz N × N, o pueden ser "delgados", es decir, una matriz N × M, donde M es un solo gen o un pequeño número de genes. Los mapas de interacción genética son generalmente cuadrados, ya que esto aumenta la información necesaria para agrupar genes robustamente por su función. Es importante destacar que, tanto en las pantallas de interacción genética como en los mapas, el número de sgRNAs dirigidos a cada gen aumenta exponencialmente el número de perturbaciones individuales y, por lo tanto, en general, estos experimentos incluyen menos sgRNAs dirigidos a cada gen que las pantallas CRISPR estándar. Por ejemplo, una pantalla de interacción genética delgada dirigida a un gen por todos los genes codificadores de proteínas con dos sgRNAs por gen requeriría la clonación de una biblioteca de sgRNA personalizada compuesta por 80 000 construcciones duales de sgRNA. Por el contrario, una pantalla de interacción genética cuadrada dirigida a todas las combinaciones por pares de 500 genes con dos sgRNAs por gen requeriría la clonación de una biblioteca de sgRNA personalizada compuesta por 1 000 000 de pares de sgRNA. Estos ejemplos utilizarían estrategias de clonación donde las bibliotecas personalizadas de sgRNA se ensamblan por ligadura aleatoria en lugar de por síntesis programada, y a medida que la síntesis de ADN se vuelve más barata, puede ser posible ensamblar bibliotecas programables para pantallas de interacción genética muy grandes.

Tanto las pantallas de perturbación de ganancia de función como las de pérdida de función pueden identificar interacciones genéticas y utilizarse para construir mapas de interacción genética. La información revelada por las pantallas de interacción genética de ganancia de función versus pérdida de función a menudo es complementaria, por lo que realizar ambos tipos de experimentos revela una imagen más completa de los genes que impulsan una función celular particular. Además, se ha demostrado que una pantalla combinada de perturbación de ganancia de función y pérdida de función revela interacciones genéticas direccionales.

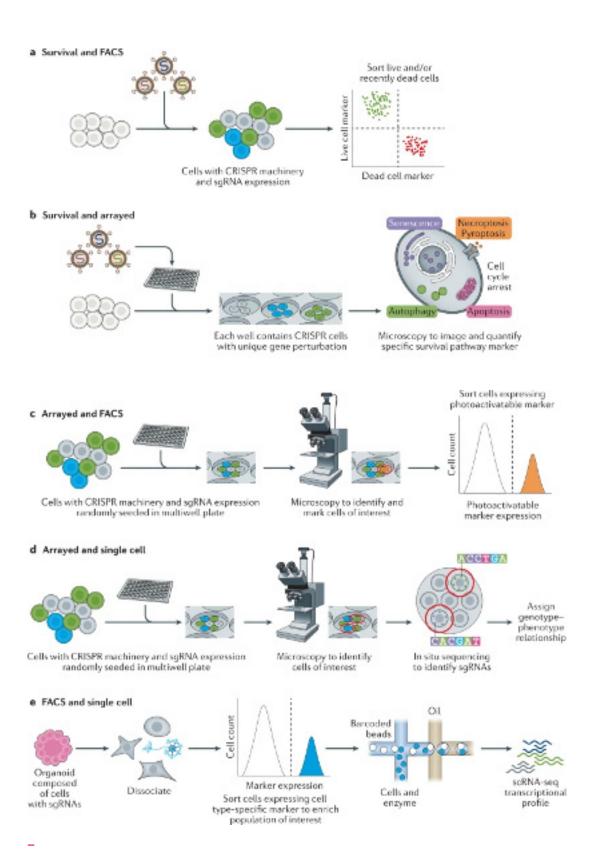
Actualmente es inviable medir experimentalmente todas las interacciones genéticas humanas entre pares o conjuntos de genes. Incluso para el caso más simple en el que uno está interesado en combinaciones de genes por pares, 20 000 genes humanos probados para todas las interacciones bidireccionales dan como resultado (20 000 x 20 000)/2=2 × 108 interacciones únicas gengen. Este número subestima los obstáculos experimentales para este problema, ya que la mayoría de los enfoques de interacción genética utilizan dos o más sgRNAs dirigidos a cada gen y representan cada construcción de sgRNAs en un experimento de interacción genética con 500 o más células, lo que sugiere que incluso en modelos celulares humanos simples será muy difícil evaluar las interacciones por pares entre miles de genes. Como tal, puede ser necesario medir un subconjunto de interacciones genéticas y predecir a partir de estos datos interacciones genéticas adicionales de interés. Esta idea es posible gracias a la observación de que los datos biológicos en general, y los datos de interacción genética específicamente, tienen una estructura de bajo rango, lo que obvia la necesidad de medir cada interacción genética por pares. Es posible que medir tan solo el 2.5-10% de todas las posibles interacciones genéticas para un problema biológico de interés permita un mapa granulado de las interacciones genéticas de interés. Se requieren estudios futuros para establecer marcos analíticos y experimentales estándar para este tipo de enfoque que permitan medir y predecir interacciones genéticas.



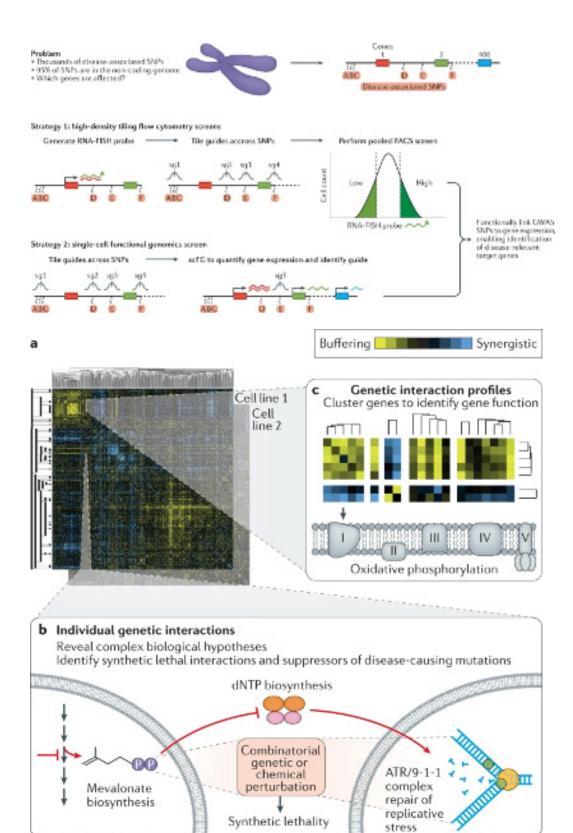
Tipos comunes de modalidades de detección CRISPR que indican avances en los métodos CRISPR.



Aprovechamiento de DepMap para el análisis de correlación conjunta.



Combinación de modalidades de cribado para ampliar el modelo celular y el espacio de parámetros de ensayo.



Estrategias basadas en CRISPR para vincular las variantes de SNP identificadas por GWAS con la expresión génica

Mapeo de interacciones genéticas usando CRISPR.

Przybyla, L., Gilbert, L.A. A new era in functional genomics screens. Nat Rev Genet 23, 89-103 (2022). https://doi. org/10.1038/s41576-021-00409-w.

#### ADN SATÉLITE EN EL GENOMA HUMANO

Los ADN satélites humanos clásicos, también conocidos como satélites humanos 1, 2 y 3 (HSat1, HSat2, HSat3, o colectivamente HSat1-3), ocurren en la mayoría de los cromosomas humanos como grandes matrices de repetición en tándem pericentromérico, que juntas constituyen aproximadamente el 3% del genoma humano (100 megabases, de promedio). A pesar de que HSat1-3 estuvo entre las primeras secuencias de ADN humano en ser aisladas y caracterizadas en los albores de la biología molecular, han permanecido casi completamente ausentes del ensamblaje de referencia del genoma humano durante 20 años, lo que dificulta los estudios de su secuencia, regulación y posibles roles estructurales en el núcleo.

Recientemente, el Consorcio de Telómero a Telómero produjo el primer ensamblaje verdaderamente completo de un genoma humano, allanando el camino para nuevos estudios de HSat1-3 con herramientas genómicas modernas.

Altemose N. A classical revival: Human satellite DNAs enter the genomics era. Semin Cell Dev Biol. 2022 Aug;128:2-14. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.04.012. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35487859.

#### GWAS VINCULA MÁS DE UNA DOCENA DE LOCI CON **EL LIPEDEMA**

Los investigadores han descubierto más de una docena de loci asociados con el lipedema, o la acumulación de tejido graso subcutáneo en las piernas, las caderas y las nalgas. El lipedema, que es más común entre las mujeres adultas, puede ser doloroso y afectar la movilidad. En un nuevo estudio del European Journal of Human Genetics, investigadores de la Universidad de Arizona y otros lugares utilizaron datos del Biobanco del Reino Unido para realizar un estudio de asociación de todo el genoma del lipedema a través del cual identificaron 18 loci asociados con la afección, incluidos los que se han relacionado en otros GWAS a la relación cadera-cintura. En una cohorte separada de estudio de casos/controles de lipedema del Reino Unido, replicaron aún más dos de esos loci, VEGFA y GRB14-COBLL1. Tanto VEGFA como GRB14-COBLL1 se han relacionado con la relación cadera-cintura, así como con rasgos y enfermedades cardiometabólicas y con patrones de distribución de grasa.

Klimentidis, Y.C., Chen, Z., Gonzalez-Garay, M.L. et al. Genome-wide association study of a lipedema phenotype among women in the UK Biobank identifies multiple genetic risk factors. Eur J Hum Genet (2022). https://doi.org/10.1038/s41431-022-01231-6.

#### EL APAREAMIENTO NO ALEATORIO PUEDE EXAGERAR LOS HALLAZGOS DE PLEIOTROPÍA EN ESTUDIOS GENÉTICOS DE POBLACIONES

La superposición genética entre los rasgos puede sobreestimarse al no considerar los patrones de apareamiento no aleatorios, según un equipo internacional que analizó docenas de asociaciones de rasgos genéticos teniendo en cuenta el apareamiento selectivo de rasgos cruzados, denominado xAM. Informes anteriores probablemente han sobreestimado la verdadera similitud genética entre muchos fenotipos.

Utilizando datos genéticos de casi 40 700 "parejas conyugales" inscritas en el proyecto Biobank del Reino Unido, junto con casi 373 3000 parejas de un estudio de población danés, los investigadores analizaron los impactos de xAM en las variantes implicadas en 20 rasgos fenotípicos y media docena de afecciones psiquiátricas. Junto con las simulaciones por computadora que analizan los patrones de genotipo y fenotipo a lo largo del tiempo, los análisis del equipo sugirieron que los fenotipos compartidos en individuos que se eligieron entre sí como compañeros pueden aumentar artificialmente los lazos genéticos aparentes entre ciertos rasgos, explicando una proporción significativa de la posible correlación genética entre estos rasgos. Este efecto se extendió a rasgos que parecen estar algo vinculados entre sí, mejorando artificialmente el alcance de su relación. La superposición entre los contribuyentes genéticos de rasgos cruzados y la presencia de rasgos o afecciones compartidas dentro de las parejas fue particularmente pronunciada para afecciones psiguiátricas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad, el trastorno por consumo de alcohol o el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Aunque las correlaciones genéticas persistieron para ciertas afecciones después de ajustar para xAM, los investigadores sugirieron que los hallazgos más amplios indican que en investigaciones anteriores pueden haberse sobreestimado la pleiotropía entre otros pares de afecciones psiquiátricas que no están tan biológicamente relacionadas entre sí. La observación de correlaciones genéticas entre rasgos humanos dispares se ha interpretado como evidencia de pleiotropía generalizada llamando a xAM una explicación alternativa y una forma de estructura de población no capturada por la corrección convencional basada en componentes principales o modelos mixtos.

Border R et al. Cross-trait assortative mating is widespread and inflates genetic correlation estimates. SCIENCE, 17 Nov 2022, Vol 378, Issue 6621, pp. 754-761. DOI: 10.1126/science.abo2059.

# 04

## FARMACOGENÉTICA



#### FARMACOGENÉTICA PREVENTIVA: NO PRESCRIBIR NI TOMAR FÁRMACOS SIN CONOCER EL PERFIL FARMACOGENÉTICO PERSONAL

Las pruebas farmacogenómicas pueden ser una herramienta eficaz para mejorar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Los medicamentos farmacogenómicamente accionables son ampliamente utilizados, y aproximadamente el 90-95% de los individuos tienen un genotipo patogénico para al menos un farmagén. Para que las pruebas farmacogenómicas tengan el mayor impacto en la seguridad de los medicamentos y la atención clínica, la información genética debe estar disponible en el momento de la prescripción (pruebas preventivas). Sin embargo, el uso de pruebas farmacogenómicas preventivas se asocia con algunas preocupaciones logísticas, como el reembolso constante, los procesos para informar los resultados preventivos durante la vida de un individuo y la portabilidad de los resultados. Se pueden aprender lecciones de las instituciones que han implementado pruebas farmacogenómicas preventivas.

> Haidar CE, Crews KR, Hoffman JM, Relling MV, Caudle KE. Advancing Pharmacogenomics from Single-Gene to Preemptive Testing. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2022 Aug 31;23:449-473. doi: 10.1146/annurevgenom-111621-102737. Epub 2022 May 10. PMID: 35537468; PMCID: PMC9483991.

#### CONOCIMIENTO GENÓMICO Y DESARROLLO DE **FÁRMACOS**

Los conocimientos sobre la base genética de las enfermedades humanas están ayudando a abordar algunos de los desafíos clave en el desarrollo de nuevos fármacos, incluidas las altas tasas de fracaso. Schmidt et al. han revisado la historia reciente de un enfoque emergente, asistido por genómica para la investigación y el desarrollo farmacéutico, y su relación con la aleatorización mendeliana (MR), un enfoque analítico bien establecido para la inferencia causal. Demuestran cómo los datos genómicos humanos vinculados a fenotipos farmacéuticamente relevantes se pueden utilizar para (1) la identificación de objetivos farmacológicos (mapeo de objetivos farmacológicos relevantes para enfermedades), (2) la validación de objetivos farmacológicos (inferir los efectos probables de la perturbación del objetivo farmacológico), (3) evaluar la efectividad y especificidad del compromiso compuesto-objetivo (inferir el grado en que los efectos de un compuesto son exclusivos del objetivo y distinguir entre compuesto objetivo y fuera del objetivo), y (4) la selección de criterios de valoración en los ensayos clínicos (las enfermedades o afecciones que se evaluarán como resultados del ensayo). También muestran cómo la genómica puede ayudar a identificar oportunidades de expansión de indicación para medicamentos autorizados y reutilización de compuestos desarrollados en fase clínica que demostraron ser seguros pero ineficaces para la indicación original prevista. Finalmente, esbozan consideraciones estadísticas y biológicas en el uso de MR para la validación de objetivos farmacológicos (MR objetivo de medicamentos) y discutimos los obstáculos y desafíos para las aplicaciones a escala de estos enfoques basados en la genómica.

> Schmidt AF, Hingorani AD, Finan C. Human Genomics and Drug Development. Cold Spring Harb Perspect Med. 2022 Feb 1;12(2):a039230. doi: 10.1101/cshperspect. a039230. PMID: 34649961; PMCID: PMC8805642.

#### IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÓMICAS DEL TRANSPORTADOR DE FÁRMACOS E INHIBIDORES QUE PROTEGEN CONTRA LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR DOXORRUBICINA

Múltiples estudios farmacogenómicos han identificado la variante genómica sinónima rs7853758 (G > A, L461L) y la variante intrónica rs885004 en SLC28A3 (familia de portadores de solutos 28 miembro 3) como estadísticamente asociadas con una menor incidencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclina. Sin embargo, no se han investigado las verdaderas variantes causales, el mecanismo cardioprotector de este locus, el papel de SLC28A3 y otros transportadores de solutos (SLC) en la cardiotoxicidad inducida por antraciclina y la idoneidad de los transportadores de SLC como objetivos para fármacos cardioprotectores.

La cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina (CID) específica del paciente se caracterizó mediante ensayos de viabilidad celular, caspasa activada 3/7 y captación de doxorrubicina. El papel de SLC28A3 en DIC se consultó utilizando la sobreexpresión y el knockout de SLC28A3 en cardiomiocitos isogénicos derivados de células madre pluripotentes inducidos por humanos utilizando un CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-associated protein 9). El mapeo fino del locus SLC28A3 se completó después de la resecuenciación SLC28A3 y un haplotipo in silico extendido y un análisis funcional. La edición del genoma de la variante causal potencial se realizó utilizando el editor de bases de citosina. La sobreexpresión de SLC28A3-AS1 se realizó mediante una transducción basada en plásmidos lentivirales y se validó mediante secuenciación de ARN trenzado después del agotamiento del ARN ribosómico. La detección de fármacos se realizó utilizando la Biblioteca Química de Prestwick (n=1200), seguida de la validación in vivo en ratones. El efecto de la desipramina sobre la citotoxicidad de la doxorrubicina también se investigó en 8 líneas celulares de cáncer.

Empleando la antraciclina más utilizada, la doxorrubicina, se ha podido demostrar que los cardiomiocitos derivados del paciente recapitulan el efecto cardioprotector del locus SLC28A3 y que la expresión de SLC28A3 influye en la gravedad de la CID. Utilizando el mapeo fino basado en nanoporos y la edición de bases, se identificó un nuevo polimorfismo cardioprotector de un solo nucleótido, rs11140490, en el locus SLC28A3; su efecto se ejerce a través de la regulación de un ARN largo no codificante antisentido (SLC28A3-AS1) que se superpone con SLC28A3. Utilizando el cribado farmacológico de alto rendimiento en cardiomiocitos derivados de pacientes y la validación de organismos completos en ratones, se identificó el inhibidor competitivo SLC desipramina como protector contra la CID.

Este trabajo demuestra el poder del modelo de células madre pluripotentes inducidas por humanos para tomar un polimorfismo de un solo nucleótido de una asociación estadística hasta el descubrimiento de fármacos, proporcionando datos probados con células humanas para ensayos clínicos para atenuar CID.

> Magdy T, Jouni M, Kuo HH, Weddle CJ, Lyra-Leite D, Fonoudi H, Romero-Tejeda M, Gharib M, Javed H, Fajardo G, Ross CJD, Carleton BC, Bernstein D, Burridge PW. Identification of Drug Transporter Genomic Variants and Inhibitors That Protect Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Circulation. 2022 Jan 25;145(4):279-294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055801. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34874743; PMCID: PMC8792344.

#### **FARMACOGENÉTICA DE LA KETAMINA**

La ketamina es un anestésico disociativo utilizado en todo el mundo para la anestesia, el manejo del dolor, la depresión resistente al tratamiento (TRD) y el suicidio. Los predictores de la respuesta antidepresiva y los efectos adversos a la ketamina siguen siendo poco conocidos debido a los resultados contradictorios. Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas desde su inicio hasta julio de 2021 para identificar artículos relevantes. Doce artículos con 1219 participantes con TRD, 75 que se sometieron a cirugías electivas y recibieron ketamina como anestésico, 49 con dolor y 68 participantes sanos cumplieron con los criterios de inclusión. Si bien los artículos identificados informaron resultados mixtos, surgieron tres predictores: 1) Val66Met (rs6265) factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF; alelo Met) se asoció con efectos antidepresivos y antisuicidas reducidos; 2) CYP2B6\*6 (por ejemplo, metabolizador CYB2B6) se asoció con efectos disociativos más graves; y 3) la variante alélica NET (rs28386840) se asoció con mayores complicaciones cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión emergente de tratamiento moderado a grave). Se identificaron varias limitaciones importantes, especialmente los tamaños de muestra pequeños y la heterogeneidad del diseño y los resultados del estudio. En conjunto, la evidencia preliminar sugiere el potencial de las pruebas farmacogenómicas para informar las prácticas clínicas; sin embargo, se necesita más investigación para determinar mejor las variantes genéticas de mayor importancia y la validez clínica de la farmacogenómica para ayudar a guiar la planificación del tratamiento con ketamina.

> Meshkat S, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaberi S, McIntyre RS, Lui LMW, Rosenblat JD. Pharmacogenomics of ketamine: A systematic review. J Psychiatr Res. 2021 Nov 23;145:27-34. doi: 10.1016/j. jpsychires.2021.11.036. Epub ahead of print. PMID: 34844049.

### FARMACOGENÉTICA DE TEMOZOLOMIDA EN GLIOMAS

Los desarrollos recientes en farmacogenómica han creado oportunidades para predecir la respuesta de temozolomida en gliomas. La temozolomida es el principal fármaco quimioterapéutico alquilante de primera línea junto con la radioterapia como tratamientos estándar de los gliomas de alto riesgo después de la cirugía. Sin embargo, existen grandes diferencias individuales en la respuesta de temozolomida. Además de la heterogeneidad de los gliomas, los polimorfismos genéticos relevantes para la farmacogenómica no solo pueden afectar la farmacocinética de la temozolomida, sino también cambiar los efectos antitumorales de la temozolomida en gliomas y sentar las bases de una quimioterapia personalizada.

> Tong S, Wang Y, Wu J, Long J, Zhong P, Wang B. Comprehensive pharmacogenomics characterization of temozolomide response in gliomas. Eur J Pharmacol. 2021 Dec 5;912:174580. doi: 10.1016/j. ejphar.2021.174580. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678239.

### FARMACOGENÉTICA DE LOS PSICOESTIMULANTES

Los psicoestimulantes, anfetamina y metilfenidato, han estado en uso clínico durante más de 60 años. En general, ambos estimulantes se absorben rápidamente con una biodisponibilidad relativamente pobre y vidas medias cortas. La farmacocinética de ambos estimulantes es generalmente lineal y proporcional a la dosis, aunque se evidencia una variabilidad interindividual sustancial en la farmacocinética. La anfetamina (AMP) es altamente metabolizada por varias enzimas oxidativas que forman múltiples metabolitos, mientras que el metilfenidato (MPH) se metaboliza principalmente por hidrólisis al metabolito inactivo ácido ritalínico. Aunque la farmacogenética de los psicoestimulantes no está suficientemente desarrollada ni testada en un volumen adecuado de casos, las pruebas farmacogenómicas como ayuda para guiar la dosificación y el tratamiento personalizado pueden ser de ayuda para optimizar el uso de estos agentes y evitar efectos secundarios indeseados. Se han documentado pocas interacciones farmacocinéticas entre fármacos (DDI) para cualquiera de los estimulantes.

> Markowitz JS, Melchert PW. The Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Psychostimulants. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2022 Jul;31(3):393-416. doi: 10.1016/j.chc.2022.03.003. Epub 2022 May 11. PMID: 35697392.

#### **FARMACOGENÉTICA DE LOS ANTIDEPRESIVOS**

Los medicamentos antidepresivos se utilizan con frecuencia como la primera línea de tratamiento para la depresión. Sin embargo, su efectividad es muy variable e influenciada por factores genéticos. Recientemente, los estudios farmacogenéticos, incluidos los genes candidatos, los estudios de asociación de todo el genoma o las puntuaciones de riesgo poligénico, han intentado descubrir la arquitectura genética de la respuesta antidepresiva. Las variantes genéticas en al menos 27 genes están relacionadas con la respuesta al tratamiento antidepresivo tanto en regiones genómicas codificantes como no codificantes, pero la evidencia no es concluyente debido a la alta poligenicidad del rasgo y los tamaños limitados de cohorte en los estudios publicados. Los estudios futuros deben aumentar el número y la diversidad de los participantes para obtener suficiente poder estadístico para caracterizar los fundamentos genéticos y los mecanismos biológicos de la respuesta al tratamiento, mejorar la generalización de los resultados y reducir las desigualdades raciales relacionadas con la salud.

> García-Marín LM, Rabinowitz JA, Ceja Z, Alcauter S, Medina-Rivera A, Rentería ME. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacogenomics. 2022 Jul;23(10):597-607. doi: 10.2217/pgs-2022-0037. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35673953.

#### **FARMACOGENÉTICA** DE LA HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS

Las reacciones de hipersensibilidad son causadas por muchos medicamentos estructuralmente no relacionados utilizados para muchas enfermedades diferentes. Estas reacciones varían en gravedad y pueden ser fatales. Sólo una minoría de pacientes se ven afectados por reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos. La predisposición parece estar mediada por factores genéticos, particularmente dentro del sistema HLA. Aparte de las pruebas HLA-B\*57:01, que son rutinarias para prevenir la hipersensibilidad a abacavir, la aceptación de las pruebas HLA en la práctica clínica ha sido lenta y desafiante. A medida que la medicina genómica se convierta en la corriente principal, será importante que las pruebas genéticas en esta área pasen de la estrategia reactiva actual a un enfoque más preventivo.

> Kuruvilla R, Scott K, Pirmohamed SM. Pharmacogenomics of Drug Hypersensitivity: Technology and Translation. Immunol Allergy Clin North Am. 2022 May;42(2):335-355. doi: 10.1016/j.iac.2022.01.006. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35469622.

### FARMACOGENÉTICA DE LOS AGENTES ANTIHISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos, especialmente los antihistamínicos H1, son ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades alérgicas como la urticaria y la rinitis alérgica, principalmente para revertir la histamina elevada y los efectos antialérgicos. Los antihistamínicos son generalmente seguros, pero algunos pacientes experimentan reacciones adversas, como cardiotoxicidad, inhibición central y efectos anticolinérgicos. También hay diferencias individuales en la eficacia de los antihistamínicos en la práctica clínica. El concepto de medicina individualizada ha estado profundamente arraigado en la mente de las personas desde que se presentó. La farmacogenómica es el estudio del papel de la herencia en las variaciones individuales en la respuesta al fármaco. En las últimas décadas, la farmacogenómica se ha desarrollado rápidamente, lo que proporciona nuevas ideas para la medicina individualizada. Se ha demostrado que los polimorfismos en los genes que codifican enzimas metabólicas, transportadores y receptores diana afectan la eficacia de los antihistamínicos. Además, la evidencia reciente sugiere que los polimorfismos genéticos influyen en la susceptibilidad a la urticaria y la terapia antihistamínica.

> Li L, Liu R, Peng C, Chen X, Li J. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines. Exp Dermatol. 2022 Jul;31(7):993-1004. doi: 10.1111/ exd.14602. Epub 2022 May 17. PMID: 35538735.

#### **FARMACOGENÉTICA DEL DOLOR**

Un estudio proporciona una visión general de las recomendaciones clínicas con respecto a la medicina genómica relacionadas con el manejo del dolor y el trastorno por uso de opioides. Se realizó una revisión de la literatura utilizando los términos de búsqueda "manejo del dolor", "farmacogenómica", "farmacogenética", "farmacocinética", "farmacodinámica" y "opioides" en PubMed (inicio hasta el 1 de febrero de 2021), CINAHL (2016 hasta el 1 de febrero de 2021) y EMBASE (inicio hasta el 1 de febrero de 2021). Más de 300 medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos contienen información farmacogenómica en su etiquetado. La variabilidad genética puede alterar los efectos terapéuticos de los analgésicos comúnmente recetados. La terapia guiada por farmacogenómica continúa ganando terreno en la práctica clínica, pero existen una multitud de barreras para la implementación farmacogenómica generalizada.

Relevancia para la atención del paciente y la práctica clínica: El dolor es notoriamente difícil de tratar dada la necesidad de equilibrar la seguridad y la eficacia al seleccionar la farmacoterapia. Los datos farmacogenómicos pueden ayudar a optimizar los resultados para los pacientes con dolor. Con avances tecnológicos mejorados, pruebas más asequibles y una mejor comprensión de las variantes genómicas que resultan en disparidades de tratamiento, la farmacogenómica continúa ganando popularidad. Desafortunadamente, a pesar de estos y otros avances, las pruebas farmacogenómicas y la implementación siguen siendo subutilizadas e incomprendidas en la atención clínica, en parte debido a la falta de profesionales de la salud capacitados para evaluar e implementar los resultados de las pruebas.

Un enfoque único para el manejo del dolor es inadecuado y obsoleto. Con el aumento de los datos genómicos y la comprensión farmacogenómica, las pruebas genómicas específicas del paciente ofrecen una alternativa de tratamiento integral y personalizada digna de investigación y consideración adicionales.

> Brandl E, Halford Z, Clark MD, Herndon C. Pharmacogenomics in Pain Management: Review of Relevant Gene-Drug Associations and Clinical Considerations. Ann Pharmacother. 2021 Dec;55(12):1486-1501.doi:10.1177/10600280211003875. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33771051.

# 05

## SEMINARIO



#### DIÁLOGO GENOMA-AMBIENTE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: EL LENGUAJE DE LA EPIGENÉTICA

Con la excepción de unas pocas formas monogénicas, la enfermedad de Alzheimer (EA) tiene una etiología compleja que probablemente involucre múltiples genes de susceptibilidad y factores ambientales. El papel de los factores ambientales es difícil de determinar y, hasta hace unos años, los mecanismos moleculares subvacentes a las interacciones gen-ambiente (G × E) en la EA eran en gran parte desconocidos. Factores ambientales, como la dieta, el estilo de vida, el alcohol, el tabaquismo y los contaminantes, podrían interactuar con el genoma humano. Varios factores de riesgo ambientales de EA pueden inducir modificaciones epigenéticas de genes y vías clave relacionadas con la EA. Los mecanismos epigenéticos podrían contribuir a los efectos del estrés oxidativo en el inicio de la EA. Los estudios sobre las exposiciones tempranas de la vida están ayudando a descubrir ventanas de tiempo críticas de sensibilidad a las influencias epigenéticas de los factores ambientales, sentando así las bases para futuros enfoques preventivos primarios. Las modificaciones epigenéticas deben considerarse al evaluar las interacciones G × E en la EA. Los estudios en modelos animales y humanos han demostrado que los factores de riesgo ambientales de la EA, como la dieta, el estilo de vida, el alcohol, el tabaquismo y los contaminantes, pueden inducir modificaciones epigenéticas de genes y vías clave relacionadas con la EA. Varios antioxidantes naturales, así como la restricción calórica y la actividad física pueden reducir la oxidación y prevenir el deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento cerebral y la EA. Se ha encontrado que muchos antioxidantes actúan a través de los mecanismos epigenéticos. Las fases de desarrollo preconcepcional, prenatal, perinatal e infantil están emergiendo como períodos de sensibilidad a las influencias epigenéticas de factores ambientales que pueden aumentar el riesgo de afecciones crónicas, incluida la neurodegeneración, en la edad adulta. Las modificaciones epigenéticas deben considerarse al evaluar las interacciones genambiente en la EA.

#### Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más común en todo el mundo y representa aproximadamente el 60-80% de los casos de demencia. La enfermedad a menudo se clasifica en formas de inicio temprano y de inicio tardío (EOAD y LOAD, respectivamente) sobre la base de un límite de edad arbitrario de 65 años, y EOAD representa solo alrededor del 5-10% del total de casos de EA. Ambas formas se caracterizan por la acumulación de placas amiloides en el cerebro, compuestas principalmente por el péptido  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ), así como agregados intraneuronales de proteína tau fosforilada conocidos como ovillos neurofibrilares (NFTs). Alrededor del 1% de los casos de EA son trastornos de un solo gen, caracterizados por un inicio temprano y un patrón de herencia autosómico dominante. En la mayoría de los casos, sin embargo, la EA tiene una etiología compleja que es probable que involucre múltiples genes de susceptibilidad y factores ambientales. Se han identificado muchos genes de susceptibilidad, pero el papel de los factores ambientales es difícil de determinar y los mecanismos moleculares subvacentes a las interacciones gen-ambiente (G × E) apenas comienzan a dilucidarse.

Desde principios del siglo XXI, los investigadores han estado descubriendo cómo los factores ambientales, como la dieta, el estilo de vida, el alcohol, el tabaquismo y los contaminantes, pueden interactuar con nuestro genoma a través de mecanismos epigenéticos, causando modificaciones genéticas potencialmente heredables que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia primaria de ADN. Las modificaciones epigenéticas clásicas incluyen metilación e hidroximetilación del ADN, modificaciones de histonas y remodelación de la cromatina. Una visión más amplia de la epigenética también abarca mecanismos mediados por ARN no codificantes (ncRNAs). Además de regular la expresión génica a nivel post-transcripcional mediante la interacción con los ARNm, algunos ncRNAs pueden dirigir complejos de remodelación de cromatina a loci genómicos específicos o están regulados por mecanismos epigenéticos clásicos. Estas observaciones apuntan a la existencia de redes epigenéticas complejas a través de las cuales los ncRNAs pueden actuar como reguladores epigenéticos directos o indirectos.

En los últimos años, se han acumulado evidencias que indican que las experiencias de vida y las exposiciones ambientales dejan marcas epigenéticas en los genes. Se ha demostrado que varios factores ambientales inducen cambios epigenéticos globales o específicos de genes, proporcionando mecanismos moleculares para explicar el concepto epidemiológico de las interacciones G x E. Las marcas epigenéticas específicas pueden ser indicadores de exposición a ciertos factores ambientales y, combinadas con datos genéticos, pueden ayudar en la identificación de individuos en riesgo de desarrollar enfermedades complejas más adelante en la vida. Además, la teoría de los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad sostiene que el riesgo de enfermedades no transmisibles de inicio en adultos está asociado con condiciones ambientales adversas durante el desarrollo embrionario y/o fetal. Los estudios en animales han demostrado que la exposición a agentes ambientales específicos durante el desarrollo embrionario influye en la susceptibilidad a las enfermedades en las generaciones posteriores, y algunos de estos hallazgos ahora se están replicando en humanos.

La teoría de los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad, propuesta por David Barker a principios de la década de 2000, afirma que la exposición fetal o infantil a factores adversos puede aumentar el riesgo de afecciones crónicas, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, en la edad adulta. Tales efectos podrían estar mediados por modificaciones epigenéticas de genes relacionados con enfermedades de inicio en adultos.

Las fases preconcepcional, prenatal, perinatal e infantil del desarrollo están emergiendo como períodos de especial vulnerabilidad a las modificaciones epigenéticas inducidas por factores ambientales. Por ejemplo, los individuos expuestos en el período prenatal a la hambruna durante el invierno del hambre holandés (1944-1945) mostraron una metilación reducida del gen IGF2 seis décadas después. En la misma población, los cambios persistentes específicos del tiempo y del sexo en la metilación del ADN que involucran otros genes se encontraron comúnmente después de la exposición prenatal a la hambruna. Un ejemplo es el gen que codifica la leptina, que tiene un papel regulador importante en la coordinación del estado nutricional con muchos aspectos de la biología de los mamíferos. Varios estudios sobre la exposición materna durante el embarazo a factores químicos estresantes (por ejemplo, arsénico, mercurio o plomo), disruptores endocrinos (por ejemplo, bisfenol A), hábitos poco saludables como fumar o consumir alcohol, y condiciones estresantes han mostrado cambios en los niveles de metilación y modificaciones de histonas en la descendencia. Las lesiones epigenéticas inducidas ambientalmente podrían transmitirse a las generaciones posteriores, lo que lleva a una predisposición familiar a los trastornos incluso en ausencia de insultos ambientales continuos.

La teoría de los Orígenes Paternos de la Salud y la Enfermedad, como una extensión del paradigma de los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad, fue introducida a raíz de los hallazgos de que la exposición preconcepcional puede inducir defectos epigenéticos en los espermatozoides, lo que podría resultar en modificaciones persistentes que afectan la fertilidad masculina o el estado de salud de la descendencia. Los gametos masculinos pasan por fases sucesivas de espermatogénesis que comienzan durante la embriogénesis y continúan durante toda la vida postnatal y adulta. El período prepuberal es muy sensible al suministro de alimentos, con efectos duraderos a través de generaciones. El epigenoma del esperma se vuelve menos estable durante el envejecimiento, y el estrés postnatal o una dieta alta en grasas en la edad adulta pueden desregular varios microARNs y ARNs que interactúan con el piwi en los espermatozoides y los testículos.

Hay pocos datos disponibles sobre las consecuencias de las exposiciones tempranas en el desarrollo de la patología de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se cree que el estrés de la vida temprana constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, posiblemente a través de la influencia a largo plazo de los mecanismos epigenéticos. El modelo latente de regulación asociada a la vida temprana (LEARn) propone que ciertas exposiciones ambientales tempranas pueden alterar la metilación y el estado de expresión de genes específicos e imprimir susceptibilidad al daño oxidativo del ADN en el cerebro envejecido. En este modelo, los trastornos del neurodesarrollo y neurodegenerativos pueden ser el resultado de una combinación de "hits" genéticos y ambientales que se acumulan en un individuo, a menudo durante el desarrollo temprano, y no solo pueden preparar al individuo para desarrollar una enfermedad más adelante en la vida, sino que también pueden transmitirse a su descendencia.

#### Complejidad de la genética de EA

Mutaciones raras en los genes APP (que codifica la proteína precursora amiloide), PSEN1 (que codifica presenilina 1) y PSEN2 dan lugar a un aumento de la generación y/o deposición del péptido Aβ y causan formas mendelianas de EA, que típicamente exhiben un patrón de herencia autosómico dominante totalmente penetrante y una edad temprana de inicio. El descubrimiento de estas mutaciones contribuyó a la formulación de la hipótesis de la cascada amiloide de la EA, en la que se propone que un mal procesamiento Aβ y su deposición tisular sean los principales eventos causales en la patogénesis de la EA. Sin embargo, las mutaciones en APP, PSEN1 y PSEN2 explican solo alrededor del 1% de los casos de EA y la enfermedad suele ser multifactorial, resultante de interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales. En 1993, se encontró que el alelo de la apolipoproteína E  $\varepsilon 4$  (APOE  $\varepsilon 4$ ) estaba asociado con un mayor riesgo de LOAD. Este alelo representa el principal factor de riesgo genético para la EA y se asocia con una edad más temprana en el inicio de la enfermedad. Una copia de APOE  $\varepsilon$  4 aumenta el riesgo de EA alrededor de tres veces y dos copias aumentan el riesgo alrededor de 15 veces. El alelo APOE ε4 contribuye a la patogénesis de la EA a través del deterioro de múltiples vías homeostáticas cerebrales y la promoción de la agregación de Aβ y la neurodegeneración mediada por tau.

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y los enfoques de secuenciación del genoma completo han llevado a la identificación de más de 40 loci de riesgo de EA, que contienen genes como CLU, PICALM, ABCA7, BIN1 y ADAM10. Los genes asociados a AD codifican principalmente proteínas que están involucradas en la respuesta inmune, el aclaramiento de AB, la agregación de tau, el metabolismo del colesterol, la endocitosis y la ubiquitinación de proteínas. Con la excepción de APOE ε4 y variantes raras en los genes ABCA7, SORL1 y TREM2, la mayoría de las variantes de riesgo comunes identificadas a través de GWAS tienen solo pequeñas contribuciones individuales al riesgo de EA. Considerando la naturaleza poligénica de la mayoría de los casos de EA, se creó una puntuación de riesgo poligénico (PRS) utilizando datos de LOAD GWAS, que demostró una precisión del 75-84% en la predicción del riesgo de EA. Varios estudios recientes sugieren que, después de una estandarización adecuada del protocolo, el PRS podría usarse para el perfil de riesgo de EA, incluso en individuos negativos para APOE  $\varepsilon 4$ .

#### Factores de riesgo ambiental

Se han realizado varios estudios epidemiológicos, así como estudios in vitro e in vivo en modelos animales y celulares para evaluar diversos factores ambientales como posibles factores de riesgo para la EA, a menudo con resultados contradictorios. Un problema recurrente con estos estudios es que los datos sobre las exposiciones generalmente no se basan en mediciones objetivas, sino en cuestionarios, entrevistas u otros métodos que no permiten determinar con precisión la dosis del desencadenante ambiental.

Metales y metaloides. Se sabe que los metales pesados mercurio y cadmio y el metaloide arsénico son neurotóxicos. Además, el manganeso, aunque es un nutriente esencial, puede ser neurotóxico en niveles altos. La evidencia es insuficiente para confirmar una asociación entre la exposición a estos metales y el riesgo de EA. Sin embargo, se postula que estos metales están involucrados en el inicio de la EA debido a su capacidad para aumentar la producción de péptidos Aβ y la fosforilación de la proteína tau, lo que lleva a la formación de placas amiloides y NFT características de EA.

También se han explorado los efectos de la exposición al plomo sobre el riesgo de enfermedad neurológica. La evidencia de modelos humanos y animales sugiere que, incluso a niveles muy bajos en la sangre, este metal puede tener consecuencias neuroconductuales. Más allá del período prenatal, los estudios epidemiológicos proporcionan evidencia limitada y no concluyente de un vínculo entre la exposición al plomo y el riesgo de EA o deterioro cognitivo. Sin embargo, un metanálisis de cinco estudios indicó que la exposición ocupacional al plomo confiere un riesgo elevado de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Parkinson (EP), y se ha planteado la hipótesis de que la exposición al plomo a lo largo de la vida está asociada con la encefalopatía TDP-

43 relacionada con la edad con predominio límbico, cuya presentación clínica imita a una EA.

Se han obtenido resultados contradictorios con respecto a la relación entre la exposición al aluminio y el riesgo de EA. Dos revisiones no encontraron evidencia de una relación. Sin embargo, a partir de una revisión sistemática de 16 estudios, incluyendo uno que involucró a casi 22 000 personas con demencia, Killin et al. concluyeron que existen evidencias moderadas. Además, sobre la base de un metanálisis de ocho estudios que incluyeron alrededor de 1000 pacientes con EA, Wang et al. informaron un mayor riesgo entre las personas expuestas al aluminio, ocupacionalmente o a través del agua potable. Aunque persisten algunas dudas sobre la neurotoxicidad del aluminio, especialmente en relación con el mecanismo de acción, una importante cantidad de literatura indica que la exposición al aluminio de bajo nivel conduce a un aumento de la actividad inflamatoria dentro del cerebro tanto en animales como en humanos.

La evidencia experimental sugiere que las interrupciones en la homeostasis de metales esenciales, como hierro, cobre, zinc y manganeso, y la acumulación de metales no esenciales, como plomo, aluminio y cadmio, perturban el metabolismo celular, la defensa antioxidante y las respuestas inmunes, lo que lleva a la progresión de la EA. En general, sin embargo, el papel de la mayoría de los metales y oligoelementos en la determinación del riesgo de demencia parece ser mínimo.

Exposiciones ocupacionales. Muchos agentes ambientales que pueden encontrarse en un entorno ocupacional, incluidos disolventes, tintas, tintes, pinturas, manchas, barnices, gasolina, combustibles, aceites, plásticos líquidos, cauchos y herramientas vibratorias, se han considerado como posibles factores de riesgo de demencia o EA en las últimas dos décadas. Sin embargo, se cree que el papel de estas exposiciones es insignificante. Por el contrario, la evidencia de estudios epidemiológicos y experimentales apoya una asociación entre la exposición a pesticidas neurotóxicos y la disfunción cognitiva, la demencia y la EA. Se han propuesto muchos mecanismos de acción, siendo los candidatos más fuertes la inducción del estrés oxidativo y el daño mitocondrial. Los estudios a menudo han abordado el riesgo de diversas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo ELA, EP y EA, o el riesgo acumulativo de demencia en general. Según una revisión sistemática de

la literatura y un metanálisis de 31 estudios, la exposición ocupacional a pesticidas aumentó el riesgo de desarrollar cualquiera de las tres enfermedades neurodegenerativas mencionadas anteriormente en al menos un 50%. Sin embargo, la exposición a plaguicidas parece estar más estrechamente relacionada con la EP que con el deterioro cognitivo. Hasta la fecha, la comunidad científica no ha llegado a un consenso sobre los efectos de la exposición crónica a pesticidas en la función cognitiva.

La exposición ocupacional a campos electromagnéticos de baja frecuencia (CEM) se ha relacionado con un riesgo moderadamente mayor de EA. La estimación ponderada del riesgo de 12 estudios de alta calidad fue de 1.35 para la ELA o la EA después de la exposición ocupacional a CEM de baja frecuencia. Los resultados agrupados de otra revisión sistemática y metanálisis de 20 estudios también indicaron un mayor riesgo de EA. Sin embargo, los autores argumentaron que, aunque los datos sugieren que la exposición ocupacional a los CEM puede aumentar el riesgo de EA, deben interpretarse con cautela dada la heterogeneidad moderada a alta con respecto a la intensidad de los CEM y las condiciones experimentales.

Calidad del aire, dieta y estilo de vida. Las primeras revisiones sistemáticas sobre la asociación entre los factores de riesgo ambientales transmitidos por el aire y la demencia, incluida la EA, se remontan a mediados de la década de 2010. Sobre la base de ocho estudios, cuando se consideraron todas las exposiciones, es decir, óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono, humo de tabaco ambiental, partículas (PM10 y PM2.5) y ozono, la evidencia de una asociación fue moderada a fuerte. Una revisión sistemática de la exposición a contaminantes atmosféricos y demencia incidente, que incluyó 13 estudios longitudinales con 1-15 años de seguimiento, encontró que las exposiciones a PM2.5, dióxido de nitrógeno y monóxido de carbono se asociaron con un mayor riesgo de demencia.

Grandes estudios epidemiológicos y revisiones sistemáticas encontraron consistentemente una asociación positiva entre la contaminación del aire ambiente y el riesgo de neurodegeneración. La exposición al tráfico fue citada como un factor; los mecanismos subyacentes a sus efectos sobre la salud cerebral son desconocidos, aunque probablemente estén involucrados efectos vasculares y tóxicos. Estudios en modelos animales y muestras de

autopsias humanas indicaron que las partículas y el escape diesel inducen estrés oxidativo y respuestas inflamatorias sistémicas, interrupción de la barrera hematoencefálica, deposición de Aβ, alteraciones en el procesamiento de APP y activación microglial.

La dieta occidental se caracteriza por la ingesta excesiva de ácidos grasos saturados y azúcares simples y es un factor de riesgo conocido de EA en humanos y animales de laboratorio. Las alteraciones sistémicas inducidas por la dieta occidental impulsan el deterioro de la barrera hematoencefálica y el desarrollo de neuroinflamación, paralelamente a la acumulación de amiloide tóxico y seguido de disfunción de la transmisión sináptica, neurodegeneración y, finalmente, deterioro cognitivo.

La evidencia moderada implica la deficiencia de vitamina D como un factor contribuyente a la demencia y la EA en individuos mayores. En un metanálisis de 12 estudios de cohortes prospectivos y 4 estudios transversales que incluyeron miles de pacientes, se encontraron asociaciones significativas entre la deficiencia severa de vitamina D (menos de 10 ng/mL en la sangre) en tanto la demencia como la EA.

Numerosos estudios clínicos y experimentales, revisados por Wu et al. en 2021, han sugerido que la disbiosis de la microbiota intestinal está involucrada en la EA. La microbiota de los pacientes con EA ha reducido la riqueza y diversidad microbiana y una composición distinta en comparación con los controles sanos. La microbiota intestinal es un sistema microbiano dinámico y el eje intestino-cerebro es una red que conecta el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso entérico y el cerebro. La inmunidad, la digestión, el metabolismo, la saciedad y las reacciones de estrés pueden ser reguladas por comunicación bidireccional a lo largo de este eje. Según un creciente volumen de investigación, la composición de la microbiota intestinal tiene un papel clave en esta red (ahora llamada eje microbiota-intestinocerebro). A su vez, la composición de la microbiota intestinal puede verse afectada por muchos factores ambientales, como el ejercicio, la dieta, el estrés, la altitud, la temperatura, el ruido y los contaminantes ambientales, incluidos los metales pesados, los plaguicidas, los contaminantes orgánicos persistentes, los antibióticos, los aditivos alimentarios y los nanomateriales.

Es importante tener en cuenta los factores del estilo

de vida, como la dieta, los hábitos de consumo de alcohol y tabaquismo, al evaluar el riesgo de EA. Por ejemplo, el consumo excesivo de alcohol se asocia con un deterioro cognitivo más rápido en pacientes con EA. Como destacó la Comisión Lancet, muchos estudios, incluidos estudios longitudinales de grandes cohortes, han reportado asociaciones entre el alto consumo de alcohol, alteraciones cerebrales y riesgo de demencia. Se han reportado reducciones en el volumen cerebral en la autopsia y signos de daño cerebral, incluida la atrofia del hipocampo, en la resonancia magnética después del consumo de alcohol; sin embargo, aún no se ha presentado un modelo convincente para explicar los mecanismos bioquímicos subyacentes.

El tabaquismo es un factor de riesgo bien establecido para la demencia y se considera que influye significativamente en el riesgo de EA. Entre los numerosos estudios realizados, un metanálisis de 37 estudios de cohortes prospectivos mostró que fumar se asocia con un mayor riesgo de demencia y el abandono del hábito de fumar disminuye el nivel de riesgo al de los nunca fumadores. La nicotina puede ser neurotóxica, particularmente en el cerebro en desarrollo, pero también tiene propiedades neuroprotectoras. La neurotoxicidad del tabaco podría no ser atribuible exclusivamente a la nicotina, ya que el tabaco también contiene altos niveles de otras sustancias potencialmente neurotóxicas, incluidos hidrocarburos aromáticos policíclicos, así como metales y metaloides como aluminio, arsénico, cadmio, cobre, mercurio, plomo, talio y vanadio. En los últimos años, la nicotina ha surgido como candidata para atenuar la neurotoxicidad mediada por  $A\beta$  y ha demostrado potencial terapéutico contra el deterioro cognitivo o la demencia a través de una vía neuroprotectora que involucra receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina.

#### Traumatismo cerebral e inflamación

Las lesiones traumáticas en la cabeza son una de las principales causas de muerte y discapacidad y se han relacionado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar EA y otras enfermedades neurodegenerativas. Un estudio de casos y controles del norte de Italia identificó asociaciones positivas entre la demencia de inicio temprano (incluida la EA) y jugar al fútbol. Es probable que la base de esta relación sea una respuesta inflamatoria a la lesión cerebral traumática.

Se sugiere que los factores de riesgo para la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas incluyan la inflamación periférica crónica, ya sea en el contexto de una amplia gama de trastornos que van desde enfermedades infecciosas crónicas hasta enfermedades autoinmunes y metabólicas (incluida la diabetes y la obesidad como condición prediabética) o debido a la inflamación sistémica progresiva durante el envejecimiento. Además, las exposiciones ambientales, como a metales pesados y pesticidas, podrían conducir al estrés celular a través de diversos mecanismos, incluida la desregulación de la función lisosomal, el deterioro de la función mitocondrial y la mejora de la propagación de proteínas mal plegadas, lo que podría desencadenar neuroinflamación y, en última instancia, la muerte celular. Por lo tanto, la inflamación puede considerarse una condición fisiológica predisponente para ser incluida entre los factores ambientales que conducen a la EA.

En 2020, la Comisión Lancet sobre prevención, intervención y atención de la demencia elaboró una revisión actualizada, centrada en los factores de riesgo potencialmente modificables para la demencia. Sobre la base de revisiones y metanálisis, nueve factores - bajos niveles educativos, hipertensión, discapacidad auditiva, tabaquismo, obesidad, depresión, inactividad física, diabetes y contacto social poco frecuente - han sido identificados como factores de riesgo potencialmente modificables para la demencia. La Comisión Lancet agregó tres factores más: consumo excesivo de alcohol, lesiones en la cabeza y contaminación del aire.

#### Factores de protección

En contraste con la dieta occidental, la dieta mediterránea (MedDiet) se ha asociado con una amplia gama de beneficios para la salud, en particular reducciones en la disfunción cognitiva relacionada con la edad y la incidencia de trastornos neurodegenerativos, especialmente la EA. Una revisión de 2021 evaluó los metanálisis de una amplia gama de ensayos de intervención de salud, particularmente ensayos controlados aleatorios, que proporcionaron un sólido cuerpo de evidencia de los beneficios para la salud de MedDiet. Es probable que estos beneficios sean atribuibles a las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de la dieta, que también podrían influir en la longitud de los telómeros. En una cohorte prospectiva de 921 participantes, una dieta rica en frutas y verduras, con una alta ingesta

dietética de flavonoles, se asoció con un menor riesgo de desarrollar AD.

Así como los bajos niveles educativos, la inactividad física y el contacto social poco frecuente han sido identificados como factores de riesgo potencialmente modificables para la demencia una educación prolongada, un trabajo cognitivamente exigente y la participación en el deporte han sido identificados como factores protectores contra la EA. En una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis basado en 30 publicaciones seleccionadas sobre exposiciones ocupacionales, un alto grado de complejidad laboral (trabajo cognitivamente exigente, especialmente relación con las personas) y una larga educación parecían conferir la mayor protección contra la EA. En la mayoría de los estudios observacionales, la exposición a ambientes sociales enriquecidos se asoció con mejores resultados de envejecimiento cognitivo. Aunque deportes específicos, como el fútbol, podrían conferir un mayor riesgo de EA, la participación deportiva en general pareció ser un fuerte factor protector contra la demencia de inicio temprano.

Los estudios en modelos experimentales de EA apoyan la idea de que la cafeína ejerce efectos beneficiosos con respecto al riesgo de EA. Una revisión sistemática de 57 estudios sugirió que el consumo de cafeína, especialmente en cantidades moderadas (100-400 mg por día), consumido a través del café o el té verde, redujo el riesgo de demencia y deterioro cognitivo, especialmente en mujeres, y podría mejorar el deterioro cognitivo en individuos con deterioro cognitivo preexistente, posiblemente reduciendo la deposición patológica de amiloide cerebral.

#### Interacciones gen-ambiente

El término «interacciones G × E» se refiere al fenómeno por el cual el genotipo en loci particulares, en combinación con la exposición a agentes endógenos y exógenos, influye en la susceptibilidad a la enfermedad. Como APOE es el factor de riesgo genético más fuerte para la LOAD, los estudios  $G \times E$  han investigado principalmente cómo el genotipo APOE modifica el riesgo de EA o demencia en diferentes condiciones ambientales.

En 2003, uno de los primeros estudios para evaluar las interacciones G × E en la EA reveló que el entorno residencial y los niveles educativos influyeron en la

edad de inicio de la enfermedad en los portadores familiares de la mutación PSEN1. El mismo estudio también reveló que el alelo APOE £4 aceleró el inicio de la demencia en portadores de PSEN1, pero no se investigaron las interacciones entre los factores ambientales y el genotipo APOE. Posteriormente, se demostró que los altos niveles educativos contrarrestan los efectos negativos del alelo APOE ε4 sobre el deterioro cognitivo en ancianos. Una serie de estudios publicados en 2021 sugirieron que la educación, la salud cardiovascular y los estilos de vida saludables protegen contra la demencia y el deterioro cognitivo, independientemente del genotipo APOE, aunque los efectos protectores de la educación disminuyeron algo entre los portadores de APOE  $\varepsilon 4$ ; por lo tanto, no se puede descartar un cierto nivel de interacción entre la educación y el genotipo APOE.

Con respecto al ambiente residencial, el Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer reveló que las mujeres que residen en lugares donde los niveles de partículas finas (PM2.5) excedían los valores estándar tenían un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia. El efecto fue particularmente marcado en los portadores de APOE ε4/ε4 y los resultados fueron corroborados aún más por la evidencia de propiedades amiloidogénicas de PM2.5 en ratones hembra transgénicos que expresan el alelo humano APOE ε4. Los estudios longitudinales que evaluaron los efectos de la interacción entre la actividad física y el genotipo APOE sobre el deterioro cognitivo y el riesgo de demencia produjeron resultados contradictorios. Un metaanálisis de 37 estudios reveló que el aumento del riesgo de EA conferido por fumar fue más pronunciado en APOE £4 no portadores que en portadores.

El alelo APOE ε4 afecta el metabolismo lipídico y cambia el metabolismo cerebral de glucosa a ácidos grasos poliinsaturados como fuente de energía en adultos mayores. En consecuencia, los efectos de las interacciones entre los factores dietéticos y el genotipo APOE sobre el deterioro cognitivo y la EA han sido ampliamente investigados, pero los resultados a menudo no fueron concluyentes. Por ejemplo, varios estudios indicaron que el consumo de pescado azul y ácidos grasos omega-3 protege contra la EA y el deterioro cognitivo, pero no se ha resuelto si los efectos son más pronunciados entre los portadores o no portadores de APOE ε4. La adherencia a MedDiet a menudo se asoció con un menor riesgo tanto de EA como de deterioro cognitivo, independientemente del genotipo APOE y la interacción entre la dieta occidental y el genotipo APOE en la determinación del riesgo de EA justifica una mayor investigación.

La interacción entre la lesión cerebral traumática y el genotipo APOE también parece influir en el riesgo de EA y deterioro cognitivo, observándose un mayor riesgo entre los portadores de APOE ε4. Además, se ha demostrado que el genotipo APOE modifica la asociación entre los niveles elevados de plaguicidas séricos y el riesgo de EA. Los estudios en ratones transgénicos que expresaron el alelo humano APOE ε4 revelaron que las interacciones entre la exposición al plomo o cadmio y el APOE ε4 afectaron las funciones cognitivas, y se observó una interacción sinérgica entre el aluminio y el alelo APOE ε4, lo que resultó en un aumento de la fosforilación tau y la deposición de Aβ, en las células SH-SY5Y del neuroblastoma humano. La asociación entre el alelo APOE £4 y el riesgo de EA varía según varios factores, incluyendo sexo, edad, etnia y otros polimorfismos en el locus TOMM40/ APOE/APOC1 en el brazo largo del cromosoma 19. Esta complejidad podría explicar los hallazgos contradictorios de los estudios de G × E.

Se han investigado otros genes en estudios G × E candidatos a EA, aunque con menos frecuencia que APOE. Se encontró que las interacciones entre la variante TREM2 rs75932628 y el tabaquismo se correlacionan con un mayor riesgo de LOAD y la variante CHRNA7 rs7179008 redujo el efecto perjudicial del tabaquismo sobre el riesgo de LOAD.

Debido a la naturaleza poligénica de la LOAD, en lugar de centrarse en variantes de un solo gen, algunos estudios han utilizado conjuntos de variantes genéticas o el PRS para evaluar las interacciones G × E en la EA. Fletcher et al. proporcionaron evidencias de una interacción entre el logro educativo y el PRS para la EA en la predicción de la cognición en la vida posterior, lo que sugiere que los individuos con mayor riesgo genético obtienen menores beneficios de la educación que aquellos con menor riesgo genético. Otro estudio de individuos de 90 años o más examinó si los espacios verdes alrededor del entorno residencial podrían modificar los efectos del riesgo genético de EA en la función cognitiva. Entre los individuos con un PRS de EA bajo, el riesgo de deterioro cognitivo fue menor en aquellos que viven en áreas más verdes, pero no se observó ningún efecto del verdor sobre el deterioro cognitivo entre aquellos con un PRS alto. No se observó interacción entre el nivel socioeconómico y la EA PRS en cuanto a la determinación del riesgo de deterioro cognitivo leve (DCL).

Las contribuciones de dos patrones dietéticos diferentes a la demencia incidente se evaluaron en relación con el estado de APOE y la PRS AD no APOE-4 en individuos de 70 años de edad. El estudio reveló que, entre APOE  $\varepsilon 4$  no portadores, aquellos con mayor adherencia a una dieta saludable rica en frutas, verduras y pescado tenían un riesgo reducido de demencia. Entre los portadores de APOE  $\varepsilon 4$ , aquellos con mayor adherencia al patrón dietético occidental tenían un mayor riesgo de demencia. No se encontró evidencia de interacciones entre los patrones dietéticos y el PRS de EA.

Las interacciones G × E que son impulsadas simultáneamente por múltiples factores ambientales son difíciles de evaluar y hay pocos ejemplos disponibles en el campo de la EA. En un estudio, la presencia de un alelo APOE £4, antecedentes de consumo excesivo de alcohol o antecedentes de tabaquismo excesivo se asociaron con un inicio más temprano de la EA a los 2-3 años. Sin embargo, se demostraron interacciones entre los tres factores, y las personas con los tres factores de riesgo probablemente fueran diagnosticadas con EA casi 10 años antes que aquellos con ninguno.

La creciente evidencia de modificaciones epigenéticas inducidas por factores ambientales, así como de cambios epigenéticos impulsados por G × E está impulsando la inclusión de datos epigenéticos al evaluar las interacciones G × E. La aleatorización mendeliana y los enfoques de aprendizaje automático se están utilizando para identificar *loci* de rasgos cuantitativos de metilación e integrarlos con variantes asociadas a enfermedades identificadas por GWAS para explorar *loci* genéticos y epigenéticos que muestran asociaciones pleiotrópicas con patología de enfermedades y para revelar los factores genéticos y ambientales que están relacionados con cambios epigenéticos en tejidos humanos, incluidos los de individuos con EA.

#### Un papel potencial para la epigenética en la EA

## Estudios en gemelos discordantes para la EA. Los estudios de gemelos representan un método tradicional para explorar las influencias ambientales y genéticas en rasgos y enfermedades complejas. Se supone que los gemelos monocigóticos tienen

genomas casi idénticos y los gemelos dicigóticos

comparten alrededor del 50% de sus variantes genéticas. Por lo tanto, la diferencia en los niveles de concordancia fenotípica entre estos dos grupos puede ayudarnos a descifrar qué proporción de varianza fenotípica puede explicarse por factores genéticos *versus* ambientales.

En 2005, un grupo español publicó un artículo seminal que muestra la divergencia epigenética a lo largo de la vida en una gran cohorte de pares de gemelos monocigóticos. Los investigadores observaron que, durante los primeros años de vida, cada par de gemelos era epigenéticamente indistinguible, mientras que los pares más antiguos exhibieron diferencias notables en la metilación del ADN global y específica del locus y la acetilación de histonas, lo que se tradujo en diferencias en los patrones de expresión génica. Esta divergencia epigenética relacionada con la edad es probablemente atribuible a las diferencias en las exposiciones ambientales y los estilos de vida adoptados entre los miembros de pares de gemelos a lo largo de la vida. Una plétora de estudios posteriores de gemelos sobre una variedad de rasgos y enfermedades complejas, incluidas enfermedades autoinmunes, diabetes y trastornos psiquiátricos y neurológicos, proporcionaron evidencia adicional de que la discordancia entre gemelos monocigóticos era atribuible al epigenoma en lugar del genoma. En la EA, el primer estudio de este tipo en un par de gemelos fue reportado por Mastroeni et al. en 2009. El gemelo con AD era un ingeniero químico que tenía un amplio contacto con pesticidas en su trabajo. Desarrolló síntomas de EA a la edad de 60 años, que continuaron hasta su muerte a los 76 años. Su gemelo monocigótico, también ingeniero químico con una educación idéntica pero un entorno de trabajo diferente, murió a los 79 años de cáncer de próstata. La inmunotinción del tejido neocortical temporal anterior para la 5-metilcitosina, un marcador de sitios CpG metilados en el ADN, mostró niveles significativamente reducidos de metilación del ADN en los núcleos neuronales en el gemelo con EA. Un estudio post-mortem posterior realizado por el mismo grupo confirmó una disminución consistente en la metilación global del ADN y la hidroximetilación en el hipocampo en pacientes con EA, incluidos los miembros afectados de pares de gemelos monocigóticos discordantes. En un par de gemelas monocigóticas femeninas que eran discordantes para la EA, las células mononucleares de sangre periférica de la gemela afectada mostraron una marcada regulación positiva de genes clave, incluidos los que codifican dos isoformas de histona

deacetilasa (HDAC), y una reducción sustancial en la acetilación de histonas. Posteriormente, se encontraron diferencias de metilación del ADN de sangre periférica en 11 regiones genómicas en 23 pares de gemelos finlandeses discordantes de EA. El estudio se extendió a una cohorte más grande de pacientes con EA y controles sanos, incluidos 62 pares de gemelos finlandeses y suecos. Los investigadores encontraron una marca metilada diferencialmente en el gen ADARB2, que fue influenciada por el sexo, la edad, la cigosidad, el genotipo APOE y el tabaquismo. Curiosamente, se realizó un análisis de metilación de todo el genoma en un conjunto de trillizos monocigóticos, dos de los cuales desarrollaron EA a los 73 y 76 años de edad, mientras que el tercero no tenía signos de demencia a la edad de 85 años. Los sitios CpG en los genes KCNS2, CADM1, RAB3IL1 y MATN2 mostraron una diferencia de más del 30% en la metilación del ADN entre los trillizos afectados por EA y el trillizo sin demencia.

Biomarcadores epigenéticos en la EA. La evidencia antes mencionada de gemelos monocigóticos discordantes de la EA provocó docenas de estudios de metilación de genes candidatos tanto en muestras de tejido cerebral post-mortem como de ADN sanguíneo de pacientes vivos con EA. Los resultados de los estudios basados en el enfoque del gen candidato fueron contradictorios, probablemente debido a diferencias en los enfoques metodológicos, regiones o sitios de CpG analizados, regiones cerebrales investigadas y tamaños de muestra limitados.

Así como los GWAS han identificado loci de riesgo de LOAD, los estudios de asociación de epigenoma completo (EWAS) en muestras cerebrales de EA post-mortem están revelando posiciones y regiones metiladas diferencialmente (DMP) asociadas a la enfermedad en personas con EA. Estos estudios han identificado una serie de loci que muestran una robusta metilación diferencial del ADN o hidroximetilación en AD versus corteza de control, incluyendo ANK1, ARID5B, CDH23, CHRNB1, HOXA3, FBXL16, OXT, RHBDF2 y RPL13. Un metanálisis de 2021 de EWAS de EA, que incluyó un total de 1453 individuos únicos, identificó 220 DMP localizados en 121 genes, 84 de los cuales no se habían informado. Cabe destacar que la mayoría de las 220 DMP transversales no resultaron de la variación genética en cis (es decir, en la misma cadena de ADN) y las firmas metilómicas del ADN en la corteza podrían estar relacionadas con la varianza en el grado de patología de la EA.

Los metanálisis previos de más de 1000 muestras cerebrales de la corteza prefrontal implicaron genes relacionados con el sistema inmunitario y aceleraron el envejecimiento epigenético en la patogénesis de la EA.

Los EWAS han sido paralelos con el perfil de todo el genoma de las modificaciones de la cola de histonas y las firmas de ncRNA en el tejido de personas con EA. Hasta la fecha, la acetilación de la cola de histonas es la modificación postraduccional de histonas (PTM) más investigada en muestras de EA post-mortem. Las investigaciones en todo el acetiloma de histonas en muestras corticales revelaron que la histona H3 lisina 9 y la acetilación de lisina 27 (H3K9ac y H3K27ac, respectivamente) fueron los principales enriquecimientos específicos de la EA y se observaron con frecuencia en regiones que abarcan genes implicados en la progresión de la patología βA y tau. Otras PTM de histonas que se han detectado en el cerebro de personas con EA en la autopsia incluyen el aumento de los niveles de dimetilación de histonas H3 y trimetilación en lisina 9 (H3K9me2 y H3K9me3, respectivamente), las cuales son marcas represivas que inducen la condensación de la cromatina y el silenciamiento de genes involucrados principalmente en la función sináptica.

Los estudios realizados en muestras post-mortem han sido paralelos a investigaciones en muestras de ADN sanguíneo para detectar firmas de metilación que preceden a la aparición de los síntomas de demencia. Un estudio de seguimiento en 160 individuos cognitivamente sanos mayores de 70 años reveló diferencias en la metilación del ADN sanguíneo entre aquellos que más tarde desarrollaron demencia y aquellos que permanecieron cognitivamente sanos. El mayor tamaño del efecto fue en APP, pero los niveles de metilación de APOE y TOMM40 también difirieron entre la demencia presintomática y los grupos control.

Otro estudio en individuos libres de EA utilizó datos de cohortes de descubrimiento y replicación para evaluar las asociaciones entre los patrones de metilación del ADN de sangre total y varias medidas de riesgo de demencia, incluidos los antecedentes familiares, PRS AD y puntuaciones de riesgo de demencia que combinaron factores de estilo de vida, demográficos y genéticos. El estudio reveló que dos regiones principales albergaban un gran número de sitios diferencialmente metilados asociados con el PRS AD, el primero contenía *BIN1* y el segundo contenía *APOE* y otros genes de apolipoproteínas. Los *loci* asociados a las puntuaciones de riesgo de demencia se superpusieron sustancialmente con los previamente relacionados con el IMC y el consumo de alcohol.

Se realizó un EWAS utilizando un modelo mixto con medidas repetidas a lo largo del tiempo en muestras de sangre periférica de un subconjunto de 653 individuos de la cohorte Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). El estudio reveló que los sitios que estaban metilados diferencialmente entre la EA, el DCL y los individuos de control tendían a agruparse alrededor de genes relacionados con el cerebro y la neurodegeneración, como BDNF, BIN1 y APOC1. La evidencia de muestras de sangre hasta la fecha apunta hacia cambios en la metilación del ADN en loci relacionados con la EA relacionados con el riesgo de desarrollar demencia en la vida posterior, aunque los hallazgos requieren validación.

Varios ncRNAs están desregulados en el tejido de personas con EA. Un metaanálisis de 100 conjuntos de datos transcriptómicos disponibles públicamente reveló cambios en los estados epigenéticos del hipocampo y en los perfiles de microARN que se correlacionaron con la progresión de la enfermedad. Un metanálisis de 147 conjuntos de datos independientes reveló 25, 5 y 32 microARNs expresados diferencialmente (miARN), respectivamente, en especímenes de cerebro, líquido cefalorraquídeo y derivados de sangre de pacientes con EA. Cinco miRNAs, miR-181c-5p, miR-29c-3p, miR-125b-5p, miR-146a-5p y miR-223-3p, mostraron expresión diferencial tanto en el cerebro como en la sangre y podrían representar potenciales biomarcadores de EA.

Varios ncRNAs largos (IncRNAs) también están desregulados en la EA. Estos incluyen IncRNAs que han sido implicados en el procesamiento de APP y la acumulación de  $\beta$ A (BACE1-AS, 51A y LRP1-AS), exacerbación del agotamiento sináptico y neuronal (BC200, EBF3-AS, Sox2OT, AD-linc1, AD-linc2 y HAO2-AS), agotamiento de neurotrofinas (BDNF-AS y GDNF-AS), inflamación (17A, NDM29), apoptosis (NAT-Rad18) y disfunción mitocondrial y estrés oxidativo (IncND5, IncND6 y IncCYTB).

#### Exposiciones ambientales y epigenética

Los estudios destinados a identificar exposiciones específicas que interfieren epigenéticamente con el genoma humano han descubierto numerosos tóxicos que modifican los estados epigenéticos. La mayoría de los estudios hasta la fecha se han centrado en la metilación del ADN, pero también están surgiendo los efectos de los factores ambientales sobre las modificaciones de histonas y los miARNs. Los factores ambientales que se cree que tienen el mayor impacto en el epigenoma incluyen metales pesados y metaloides (plomo, arsénico, cadmio y mercurio), contaminación del aire, productos químicos, disruptores endocrinos, aflatoxina B1, hidrocarburos aromáticos policíclicos, contaminantes orgánicos persistentes, factores nutricionales y algunos factores de estilo de vida, como el humo del tabaco, el abuso de alcohol y ciertos tratamientos farmacológicos. La evidencia de modelos celulares y animales también indica que los contaminantes pueden modificar los niveles de biomarcadores relacionados con la EA y la actividad de la vía a través de mecanismos epigenéticos.

metaloides. Metales Incluso bajas concentraciones, los metales que inhiben o reducen la actividad de la metiltransferasa del ADN (DNMT) pueden inducir cambios epigenéticos que influyen en la expresión génica. En combinación con la neurotoxicidad inducida por metales, estos cambios podrían contribuir al desarrollo de enfermedades cerebrales. La capacidad de los metales pesados para mejorar la producción de péptidos βA y la fosforilación de tau, iniciando así la formación de placa amiloide y NFT, podría estar mediada por mecanismos epigenéticos. Un estudio epidemiológico mostró que 366 trabajadores expuestos al aluminio habían aumentado las concentraciones séricas de aluminio y reducido los niveles globales de metilación del ADN, junto con un riesgo elevado de MCI. Los experimentos en dos líneas celulares diferentes (neuronas primarias y células HEK293) demostraron un papel epigenético directo para el aluminio: el metal causó una regulación negativa de la expresión de miR-29a y miR-29b1, aumentando así la expresión de β-secretasa 1 (BACE1) y, por lo tanto, la producción de βA.

El arsénico también se asocia con alteraciones en los niveles globales de metilación del ADN, tanto en adultos con exposición crónica como en niños expuestos en el período prenatal. Se encontró que este metaloide afecta las modificaciones de histonas y los niveles de miARN en humanos. Los DNMT desintoxican el arsénico a través de la

metilación, utilizando S-adenosilmetionina (SAM) como donante de metilo. Cai et al. plantearon la hipótesis de que, en presencia de altos niveles de arsénico inorgánico, la SAM se vuelve escasa, lo que lleva a la hipometilación del ADN. La insuficiencia de SAM puede causar hipometilación de los genes PSEN1 y BACE1, aumentando así la expresión de PSEN1 y BACE1 y facilitando la producción de A β. Cuando las madres estuvieron expuestas al arsénico durante el embarazo, sus hijos mostraron una mayor activación de las vías relacionadas con la inflamación involucradas en EA.

Muchos factores ambientales se han estudiado en el contexto de la teoría de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, a través de estudios de exposición materna intergeneracional y transgeneracional. Un hito fue un estudio realizado por Wu et al. sobre la exposición infantil al plomo y el riesgo de fenotipos similares a la EA en monos. investigadores identificaron inicialmente aberraciones en la expresión de proteínas y péptidos asociados a la EA, incluida la distribución intracelular alterada de la tinción de βA y las placas amiloides en la corteza de asociación frontal, acompañada de una disminución en la actividad de DNMT. Otros estudios en otros modelos animales revelaron claras alteraciones epigenéticas después de la exposición del desarrollo al plomo. En un modelo de ratón transgénico de EA, la exposición al plomo afectó los niveles corticales cerebrales de biomarcadores de EA, como APP y el regulador transcripcional SP1, a través de una vía que involucra la regulación de miRNA. Estos estudios sugieren que la exposición temprana al plomo induce modificaciones epigenéticas en el cerebro, lo que resulta en la sobreexpresión de APP.

Un estudio publicado en 2020 examinó los efectos de la exposición perinatal al plomo en la expresión génica en el hipocampo del ratón adulto a nivel de una sola célula. Los resultados sugirieron que las alteraciones moleculares inducidas por la exposición al plomo persisten en la edad adulta temprana y podrían preceder a las alteraciones histopatológicas más adelante en la vida. Los autores no caracterizaron los mecanismos a través de los cuales estas alteraciones conducen a una patología franca en el cerebro durante el envejecimiento, pero las alteraciones transcriptómicas en tipos de células vulnerables como los oligodendrocitos sugirieron un papel para la epigenética.

En una cohorte humana, la exposición al plomo

durante el desarrollo temprano se asoció con diferencias de metilación del ADN dependientes del sexo y específicas de genes en elementos reguladores de genes impresos (las regiones metiladas diferencialmente de PEG3, IGF2/H19 y PLAGL1/HYMAI) en la edad adulta. En general, los estudios en humanos y roedores apoyan la hipótesis de que los cambios epigenéticos inducidos por la exposición temprana al plomo persisten en la edad adulta e involucran genes relacionados con el desarrollo y las funciones neurológicas. El plomo ahora se considera un agente toxicoepigenético potencial, ya que la exposición prenatal y postnatal está asociada con la reprogramación de la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la expresión de miARN.

Se ha encontrado que otros metales neurotóxicos, como el níquel, el cadmio, el manganeso y el mercurio, interfieren con los niveles de metilación globales o específicos de genes y con otras marcas epigenéticas, incluidas las modificaciones de las colas de histonas y las alteraciones en los niveles de miARN, en varios modelos in vitro e in vivo. Sin embargo, sus vínculos con procesos neurodegenerativos aún no se han investigado.

Pesticidas. La investigación experimental, clínica y epidemiológica ha proporcionado evidencia de que la exposición a pesticidas, incluso a niveles bajos, tiene efectos a largo plazo sobre el SNC, posiblemente al inducir cambios epigenéticos. Los pesticidas pueden modular la expresión de muchos genes asociados con la vía de síntesis de dopamina, la maquinaria epigenética y la respuesta a los tóxicos, así como la expresión de muchos miRNAs. Además, pueden causar deterioro de la metilación global del ADN y del estado de hidroximetilación y alteraciones de la cola de histonas. Un análisis integrado de la expresión génica, la expresión de miARN y los conjuntos de datos de metilación del ADN obtenidos de la base de datos GEO DataSets identificó 20 miARNs que fueron alterados significativamente por la exposición a pesticidas. Dos de estos miRNAs, miR-210-3p y miR-29, son de particular interés ya que el primero se ha relacionado con la EP asociada con la exposición a pesticidas y otras sustancias tóxicas y la regulación a la baja de la segunda está implicada en el glioblastoma y EA.

Contaminación atmosférica. Varios estudios han evaluado los efectos de la exposición a partículas en la metilación global y específica de genes en diferentes condiciones clínicas y en diversos tejidos. Una revisión bibliográfica realizada por Ferrari et al. destacó el impacto de las partículas en la metilación del ADN, con posibles implicaciones para la salud, a lo largo de la vida, desde la preconcepción hasta la vejez. En los cerebros de humanos y ratones expuestos a partículas de contaminación del aire urbano, se observó una disminución global de las marcas epigenéticas represivas (PTM de histonas), junto con un aumento de los niveles de fosforilación tau relacionada con la EA. Se presume que la exposición a la contaminación del aire, particularmente al humo de la madera, induce cambios en la metilación de genes relacionados con vías inflamatorias que se cree que son fundamentales para el inicio y/o progresión de la EA.

En una cohorte compuesta por 125 policías urbanos no fumadores con sede en tres lugares diferentes, la exposición a contaminantes atmosféricos se asoció con perfiles específicos de metilación del ADN. En particular, los policías de Ostrava (República Checa) exhibieron un locus CpG fuertemente hipermetilado (cg18843803). La hipermetilación de este locus se ha relacionado con una expresión reducida del homólogo 3 de la camisa, lo que lleva a una regulación positiva de la caspasa 4, que a su vez se correlaciona con la progresión de la EA.

Neuroinflamación. La neuroinflamación, que se correlaciona con el envejecimiento o inducida por la exposición a insultos ambientales como metales pesados, pesticidas o lesiones en la cabeza, se considera un factor predisponente para la EA. En los cerebros de pacientes con LOAD, se encontró que la expresión de genes de citoquinas proinflamatorias seleccionados estaba asociada con la metilación diferencial del ADN, apoyando un papel para los mecanismos epigenéticos en la creación de esta predisposición.

Nutrición. Además de los productos químicos en el medio ambiente, la nutrición puede causar cambios profundos en el epigenoma con posibles patológicas. consecuencias Las deficiencias nutricionales en el período prenatal y la primera infancia se han asociado con alteraciones en la programación del desarrollo, lo que resulta en efectos adversos para la salud en la vida posterior.

Debido a una relación directa entre la vía metabólica del folato y los mecanismos de metilación del ADN, las alteraciones en el estado nutricional podrían influir directamente en los patrones de metilación del ADN. Los ciclos de folato y metionina son los componentes centrales del metabolismo de un carbono, la vía metabólica que produce el donante de metilo intracelular universal SAM. Se cree que las variaciones en la ingesta de nutrientes donantes del grupo metilo, como metionina, ácido fólico, betaína y colina, alteran los patrones de metilación a través de los efectos sobre la biosíntesis de SAM. En general, la suplementación con donantes de grupos metilo parece aumentar los niveles globales de metilación, mientras que la deficiencia se asocia con hipometilación global.

Con respecto a la EA, los estudios en cultivos celulares de neuroblastoma y modelos de roedores demostraron que la deficiencia de folato y vitamina B<sub>12</sub> resultó en la desmetilación de los promotores BACE1 y PSEN1, aumentó los niveles de proteínas PSEN1 y BACE1 y aumentó la producción de βA. La administración de SAM restauró la expresión de BACE1 y PSEN1 a niveles normales, reduciendo así la producción de βA.

En un estudio de casos y controles en el que participaron 100 pacientes con LOAD y 100 ancianos emparejados, la reducción de los niveles de folato y vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes estaba relacionada con la reducción de la metilación de PSEN1 y BACE1 en muestras de ADN en sangre. Además, había niveles reducidos de metilación de PSEN1 tanto en sangre como en tejido cerebral de pacientes con LOAD en comparación con los controles y los niveles de metilación de PSEN1 se correlacionan inversamente con los niveles de expresión de PSEN1 en los cerebros de personas con LOAD. En conjunto, estos estudios apuntan a un vínculo directo entre los compuestos donantes de metilo en la dieta y los niveles de metilación de los genes que codifican enzimas involucradas en la amiloidogénesis. Varios nutrientes y ejercicio físico también muestran una interacción dinámica con modificaciones de la cola de histonas. Estos factores regulan la metilación de histonas y la acetilación mediante la modulación de grupos intracelulares de metabolitos.

Alcohol. Desde hace tiempo se sabe que los trastornos del espectro alcohólico fetal son el resultado de la exposición prenatal al alcohol. El alcohol es un teratógeno con la capacidad de alterar el epigenoma y se sabe que muchos genes dentro de varias vías biológicas son vulnerables a la alteración epigenética mediada por etanol. Algunos de estos genes, como NIPBL y UBE3A, están asociados con síndromes de desarrollo conocidos. Los niveles de metilación en loci de ADN específicos, evaluados en la sangre, podrían proporcionar biomarcadores epigenéticos para el consumo de alcohol. Un estudio que utilizó una combinación de datos genéticos, transcriptómicos y epigenéticos (análisis de integración multiómica) identificó nuevos genes asociados con el alcoholismo, con posible superposición con enfermedades neurodegenerativas. El alcohol parece interferir con las modificaciones de la cola de histonas en el cerebro: el acetato producido a través del catabolismo del alcohol se convierte en acetil-CoA por la acetil-CoA sintetasa 2 unida a la cromatina, lo que lleva a la acetilación de histonas. En un modelo de ratón, se demostró que la exposición al alcohol afecta la activación de programas transcripcionales relacionados con el aprendizaje y la memoria, influyendo así en el comportamiento de recompensa relacionado con el alcohol.

Tabaquismo. El tabaquismo es el factor de estilo de vida más estudiado desde una perspectiva epigenética. Es un factor de riesgo bien establecido para el deterioro cognitivo y se ha encontrado que induce modificaciones epigenéticas en dianas moleculares específicas. Las firmas epigenéticas detectadas en la sangre en cohortes de fumadores muestran fuertes asociaciones con las puntuaciones de la función cognitiva.

En ratones, la exposición crónica a la nicotina redujo la actividad de HDAC, lo que llevó a una mejora de la acetilación de histonas y a la promoción de la expresión génica. La nicotina también disminuyó los niveles de ARNm de SIRT1 (codificación de sirtuina 1) en embriones de ratón cultivados. Las sirtuinas tienen muchos tipos de actividad enzimática, incluida la regulación epigenética de la expresión génica debido a su capacidad para atacar histonas y factores de transcripción. Se ha observado hipermetilación y, por lo tanto, expresión reducida de SIRT1 en pacientes con EA y los niveles de metilación de SIRT1 varían según la gravedad de la enfermedad. Los cambios epigenéticos inducidos por la nicotina también podrían ser responsables de los efectos negativos de la nicotina en la proliferación de células madre neurales.

Composición y estrés de la microbiota. La microbiota intestinal, cuya composición puede variar según la dieta y los factores ambientales, podría contribuir al desarrollo y progresión de la EA a través de diversos mecanismos, incluida la hiperfosforilación de tau, la deposición de βA y el estrés oxidativo, que pueden controlarse a través de alteraciones epigenéticas. La composición y la función de la microbiota están influenciadas por el estrés y se cree que la disbiosis crónica inducida por el estrés exacerba la patología de la EA. En un modelo de ratón acelerado por senescencia, el estrés crónico leve condujo a reducciones en los PTM de histonas y la metilación del ADN y a la regulación positiva o negativa de los miARN involucrados en diversos procesos celulares, junto con una disminución de la hiperfosforilación tau y un aumento de los niveles de  $\beta$  APP soluble.

El estrés oxidativo tiene un papel clave en la disfunción de la vía asociada con el envejecimiento cerebral y la EA y existen varios vínculos entre el estrés oxidativo, la biología redox celular y los mecanismos epigenéticos. El estrés oxidativo puede causar el agotamiento de SAM, alterar los niveles de cofactores metabólicos necesarios para el correcto funcionamiento de las enzimas modificadoras de histonas y dañar directamente las proteínas de la

Antioxidantes y mecanismos epigenéticos.

maquinaria epigenética. Además, puede inducir daño oxidativo del ADN, lo que modifica los niveles de metilación de las citosinas adyacentes al daño del ADN, lo que resulta en alteraciones globales en la metilación e hidroximetilación del ADN y en los procesos de modificación de la cola de histonas. Además, los ciclos de folato y metionina del metabolismo de un carbono están interconectados con la vía de trans-sulfuración que produce glutatión, el principal compuesto antioxidante intracelular. Con respecto a los cambios epigenéticos relacionados con la EA, los estudios en roedores

y monos revelaron que la exposición temprana al plomo resultó en una sobreexpresión de APP, un aumento de la producción de βA, una regulación a la baja de las enzimas epigenéticas y la acumulación de daño oxidativo neuronal en el ADN en el cerebro en la vida posterior, lo que llevó a los autores a especular sobre la diafonía entre la metilación y la oxidación de ciertas regiones génicas. En cultivos celulares neuronales, el estrés oxidativo indujo la hipometilación y sobreexpresión de PSEN1 y BACE1, resultando en un aumento de la producción de péptidos βA. En el cerebro de ratón envejecido, el estrés oxidativo aumentó indirectamente los niveles de marcas represivas, como H3K9me3, lo que llevó al silenciamiento de genes relacionados con la cognición. Ionesco-Tucker y Cotman destacan la evidencia emergente de que H3K9me3 está regulado al alza por el estrés oxidativo y que la inhibición de H3K9me3 puede prevenir el envejecimiento cognitivo y reducir la patología de

la EA.

Se realizaron varios estudios en ratones mantenidos con una dieta deficiente en folato y rica en hierro, que actúa como prooxidante. En estos animales, la administración de SAM no solo revirtió la hipometilación de *PSEN1* y *BACE1* inducida por la deficiencia de folato, sino que también potenció los mecanismos de defensa antioxidantes neuronales y redujo la producción de especies reactivas de oxígeno, βA y tau fosforilada.

Durante mucho tiempo se ha propuesto que los antioxidantes retardan la progresión de la neurodegeneración y limitan el grado de pérdida de células neuronales. Se ha encontrado que muchos antioxidantes actúan a través de mecanismos epigenéticos, como la remodelación de la cromatina, y los antioxidantes naturales, así como la restricción calórica y la actividad física pueden reducir el estrés oxidativo y prevenir el deterioro cognitivo en modelos experimentales de EA. Numerosos estudios han demostrado las propiedades antioxidantes de los polifenoles, compuestos biológicamente activos que se encuentran comúnmente en verduras, frutas, té y vino tinto. El polifenol resveratrol mostró efectos antioxidantes y neuroprotectores en varios modelos de neurodegeneración. Estos efectos podrían ser parcialmente atribuibles a las propiedades epigenéticas de este compuesto: puede inhibir DNMTs, HDACs e histonas acetiltransferasas, activar SIRT1 y regular los niveles de varios ncRNAs. En el modelo de ratón SAMP8, que exhibe senescencia acelerada y deterioro cognitivo de inicio temprano, la suplementación materna con resveratrol en el contexto de una dieta alta en grasas previno el deterioro cognitivo y restauró el paisaje epigenético (por ejemplo, en términos de patrones de 5-metilcitosina) y la plasticidad sináptica en la descendencia adulta.

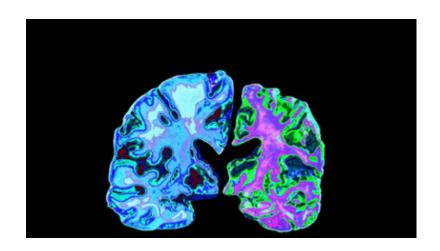
Otros compuestos dietéticos naturales que tienen propiedades antioxidantes y epigenéticas incluyen epigalocatequina-3-galato, curcumina, genisteína y quercetina. Se encontró que muchos de estos compuestos eran neuroprotectores en modelos experimentales de EA. Los efectos beneficiosos de estos compuestos podrían estar mediados por modificaciones epigenéticas de genes asociados a la EA, aunque esta posibilidad aún no se ha investigado a fondo a través de estudios prospectivos en humanos.

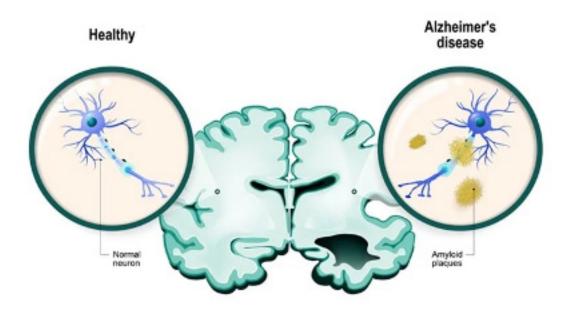
#### El envejecimiento y el reloj epigenético

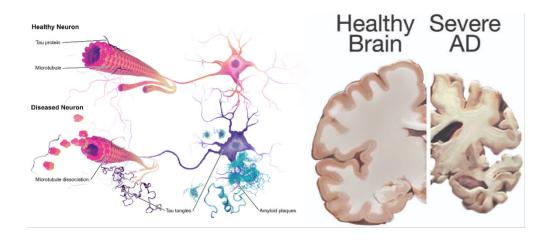
Es difícil determinar hasta qué punto los cambios epigenómicos inducidos por tóxicos persisten con el tiempo. **Lahiri** y **Maloney** propusieron la idea de EWAS longitudinal para evaluar las fluctuaciones epigenómicas dinámicas en respuesta a factores ambientales. Además, **Oh** y **Petronis** introdujeron el concepto cronoepigenético, que enfatiza la dinámica temporal individual específica de los epigenomas como mediadores de los principales efectos ambientales a lo largo del tiempo.

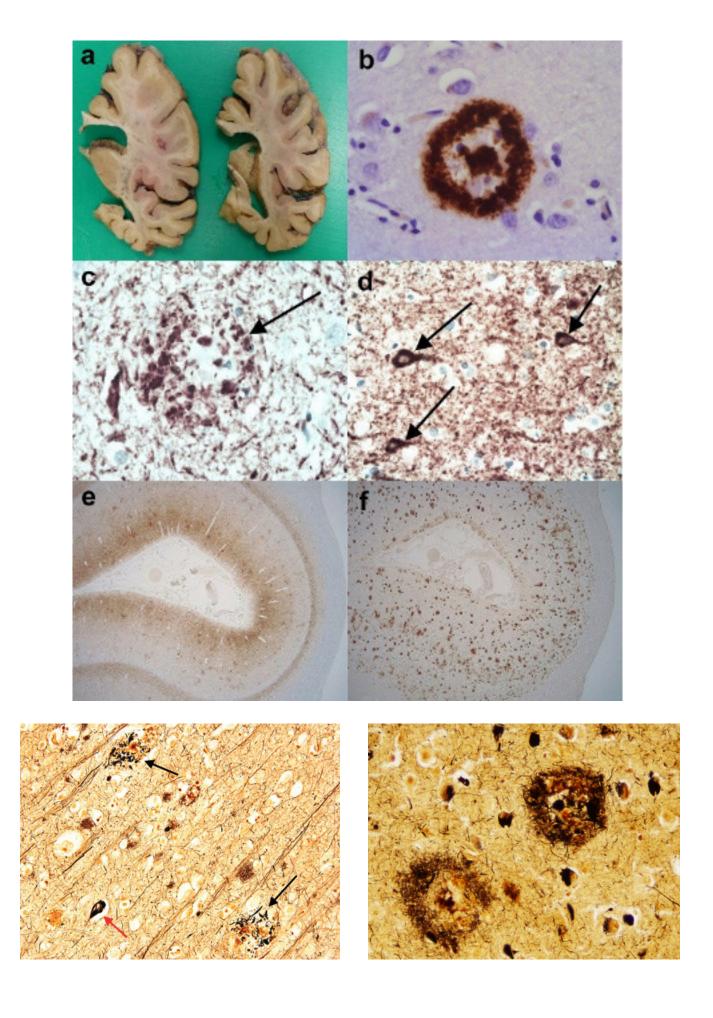
El llamado «reloj epigenético», que se basa en los cambios asociados a la edad en los niveles de metilación en sitios específicos de CpG, proporciona una medida de la edad biológica de un individuo o tejido. Se encontró que la aceleración de la edad, medida usando el reloj epigenético, se correlaciona características neuropatológicas varias relacionadas con la EA, incluidas las placas difusas, las placas neuríticas y la carga amiloide, y también se asoció con una disminución en el funcionamiento cognitivo global, la memoria episódica y la memoria de trabajo entre los individuos con EA. Las exposiciones ambientales, por ejemplo, a los bifenilos polibromados, que se utilizan como retardantes de llama y se clasifican como sustancias químicas disruptoras endocrinas, se han relacionado con una mayor tasa de envejecimiento biológico. En un modelo de ratón de EA, los relojes epigenéticos específicos del tejido cortical e hipocampal indicaron un aumento de la edad epigenética en comparación con una cepa de ratón no patológica. Un estudio en 5100 individuos identificó el nivel socioeconómico, el hábito de fumar, el IMC, la relación entre el colesterol total y el colesterol HDL y la presión arterial alta como factores de riesgo para la aceleración de la edad.

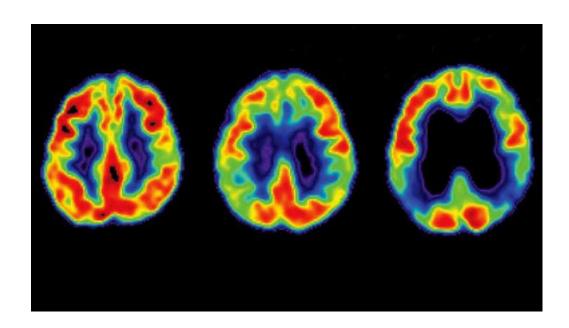
Además de las alteraciones en los patrones de metilación, se propone que la desregulación de las redes transcripcionales y cromatinas es un componente crucial del envejecimiento. Los estudios en diversos organismos mostraron que los aportes ambientales podrían influir en las PTM de histonas, modulando así la estructura de la cromatina y la expresión génica, y los PTM específicos se han relacionado con el envejecimiento en varios organismos eucariotas. Los experimentos que diferentes intervenciones utilizan dietéticas, incluidas las dietas altas en grasas y bajas en proteínas y la restricción calórica, indican que las condiciones dietéticas extremas afectan múltiples vías de detección de nutrientes y pueden causar cambios globales en las histonas PTM.

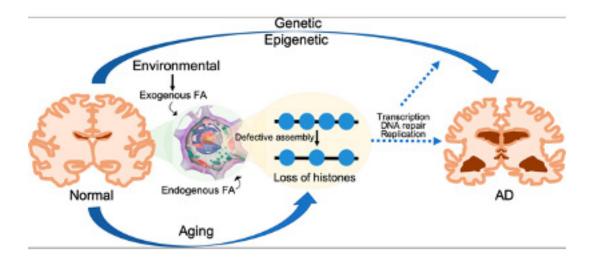


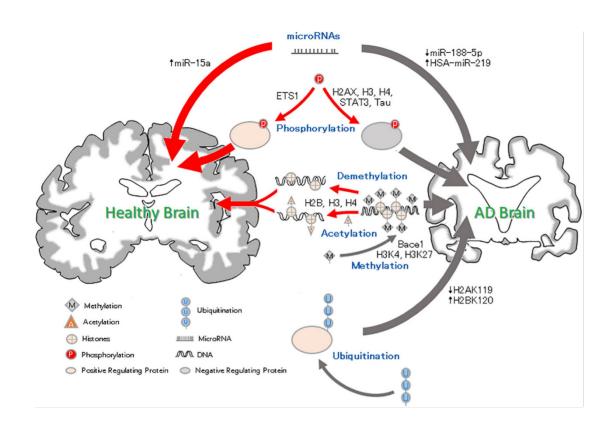












Lucia Migliore & Fabio Coppedè. Gene-environment interactions in Alzheimer disease: the emerging role of epigenetics. Nature Reviews Neurology volume 18, pages643-660 (2022).

#### SÍNDROME DE TOURETTE

El síndrome de Tourette es un trastorno crónico del neurodesarrollo caracterizado por tics motores y fónicos que pueden disminuir sustancialmente la calidad de vida de los individuos afectados. La evaluación y el tratamiento del síndrome de Tourette es complejo, en parte debido a la heterogeneidad de los síntomas y las comorbilidades entre los individuos. La fisio patología subyacente del síndrome de Tourette no se comprende completamente, pero investigaciones recientes en los últimos 5 años han aportado nuevos conocimientos sobre las variaciones genéticas y las alteraciones en la neurofisiología y las redes cerebrales que contribuyen a su patogénesis. Las opciones de tratamiento para el síndrome de Tourette se están expandiendo con nuevas terapias farmacológicas y un mayor uso de la estimulación cerebral profunda para pacientes con síntomas que son refractarios a los tratamientos farmacológicos o conductuales. Los posibles predictores de las respuestas de los pacientes a las terapias para el síndrome de Tourette, como las redes específicas moduladas durante la estimulación cerebral profunda, pueden guiar las decisiones clínicas. Las iniciativas de intercambio de datos multicéntricos han permitido varios avances en nuestra comprensión de la genética y la fisiopatología del síndrome de Tourette y serán cruciales para futuras investigaciones a gran escala y para refinar tratamientos efectivos.

#### Introducción

El síndrome de Tourette, llamado así y descrito por Georges Gilles de la Tourette en 1885, es un trastorno del neurodesarrollo de inicio en la infancia caracterizado por movimientos involuntarios (tics motores) y vocalizaciones (tics fónicos). Se estima que entre el 0.3 % y el 0.9 % de los niños en edad escolar (4 a 18 años) y entre el 0.002 y el 0.08 % de los adultos tienen un diagnóstico de síndrome de Tourette, aunque se han realizado pocos estudios epidemiológicos en adultos a nivel mundial. El síndrome de Tourette ocurre con mayor frecuencia en hombres, con una proporción hombre-mujer de 4:1, y los hombres tienden a tener síntomas más graves que las mujeres. El síndrome de Tourette a menudo se acompaña de trastornos del comportamiento comórbidos, incluidos los trastornos de comportamiento obsesivo-compulsivo y de déficit de atención.

El diagnóstico, el tratamiento y la investigación del síndrome de Tourette y sus comorbilidades asociadas son complejos. Los síntomas y las comorbilidades son muy heterogéneos y fluctúan con el tiempo. Aunque la fisiopatología del síndrome de Tourette no se comprende completamente, es probable que contribuyan varios factores genéticos y neurofisiológicos. Los tratamientos establecidos para el síndrome de Tourette incluyen terapias conductuales y medicamentos, y los tratamientos emergentes incluyen neuromodulación invasiva y estimulación cerebral profunda. Siguen existiendo muchas lagunas en el conocimiento sobre el síndrome de Tourette, incluidos los factores que contribuyen a la variabilidad en las manifestaciones clínicas y cómo tratar mejor los tics y las comorbilidades.

#### Características clínicas y diagnóstico

Tics motores y fónicos. Los tics motores y fónicos, los síntomas distintivos del síndrome de Tourette, varían ampliamente entre los individuos en tipo, gravedad, frecuencia y complejidad. Los tics generalmente se clasifican en simples y complejos, y pueden incluir prácticamente cualquier combinación de movimientos o vocalizaciones. Los tics motores simples son movimientos repetitivos breves que involucran un solo grupo muscular o parte del cuerpo (por ejemplo, parpadear y chasquear los dedos), mientras que los tics motores complejos son patrones coordinados distintos de movimientos que involucran múltiples grupos musculares (por ejemplo, mueca facial con una inclinación de cabeza y un encogimiento de hombros, y girar mientras camina). Los tics fónicos simples son vocalizaciones sin palabras (por ejemplo, olfateo, sílabas individuales o ruidos), y los tics fonéticos complejos incluyen frases o combinaciones de sonidos. Los

gestos o vocalizaciones obscenas o socialmente inapropiadas (coprofenómenos) ocurren aproximadamente el 28.1% de los individuos con síndrome de Tourette. Se ha documentado que la gravedad de los tics empeora bajo estrés, fatiga o excitación, y mejora cuando el individuo realiza actividad mental o física, o durante la atención enfocada. Los tics pueden ser involuntarios o semivoluntarios (es decir, respuestas voluntarias a impulsos o fenómenos sensoriales), y en algunos casos, la distinción entre los dos puede ser desafiante incluso para un médico experimentado. Los impulsos premonitorios a menudo preceden a los tics, aunque un estudio observacional de 21 adultos con síndrome de Tourette sugirió que los tics tienen una asociación temporal consistente con impulsos premonitorios en solo el 57-66% de los individuos, dependiendo del método utilizado para medir los impulsos. Los tics a veces pueden suprimirse parcial o completamente, aunque la capacidad de suprimir los tics varía entre individuos. Además, según un estudio retrospectivo de 201 pacientes con síndrome de Tourette, el 17% de las personas con síndrome de Tourette experimentan tics autolesivos. En casos extremos, los tics autolesivos pueden provocar lesiones que requieren hospitalización, pérdida de la función corporal o desfiguración permanente.

Diagnóstico y evaluación. El síndrome de Tourette se diagnostica mediante una evaluación clínica utilizando la historia del individuo. El American Psychiatric Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) especifica que para diagnosticar el síndrome de Tourette, los tics deben haber comenzado antes de los 18 años de edad y el individuo debe haber tenido tics durante al menos 1 año, incluyendo al menos dos tics motores y un tic fónico. El DSM-5 diferencia entre trastornos de tic provisionales, trastornos de tics persistentes (crónicos) y síndrome de Tourette; sin embargo, se ha propuesto definir estos trastornos como un espectro (enumerado de menor a más grave). Los antecedentes familiares de tics o síndrome de Tourette también pueden ayudar en el diagnóstico, pero no es un requisito.

Se pueden utilizar varias escalas de calificación para la evaluación de los síntomas en individuos con síndrome de Tourette de cualquier grupo de edad, pero la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) es la herramienta más utilizada. Dada la variabilidad y las fluctuaciones en los síntomas, las directrices recomiendan el uso de múltiples métodos para medir la gravedad de los síntomas, incluida la

observación directa en entornos dentro y fuera de la clínica, la información histórica del individuo y su familia, y la evaluación basada en video.

El diagnóstico y la evaluación del síndrome de Tourette pueden ser difíciles debido a su heterogeneidad clínica, la supresión de los tics y las fluctuaciones de los síntomas a lo largo del tiempo y en diferentes condiciones. El diagnóstico puede retrasarse hasta 3-11 años después del inicio de los síntomas, y se estima que el 73% de los pacientes reciben un diagnóstico erróneo inicial, aunque esta estimación se basa en el autoinforme del paciente, que muestra la baja conciencia y conocimiento en la comunidad general y entre los profesionales de la salud sobre cómo reconocer el síndrome de Tourette. Marcadores de diagnóstico precoz, como imágenes, la sangre, o biomarcadores del LCR, aún no se han identificado para permitir el diagnóstico antes de que surjan los síntomas. Sin embargo, algunas pruebas sugieren que las personas con características particulares están en riesgo de desarrollar tics. Por ejemplo, un estudio realizado por un consorcio multicéntrico sugiere que los niños con problemas de conducta, síntomas de trastorno del espectro autista, compulsiones y problemas emocionales podrían tener más riesgo de desarrollar tics. Aumentar la conciencia sobre el síndrome de Tourette y sus factores de riesgo podría permitir a los cuidadores y proveedores de atención médica reconocer los tics y establecer el tratamiento temprano.

El diagnóstico preciso del síndrome de Tourette puede ser difícil debido a la presencia de otros trastornos del comportamiento y la dificultad para diferenciar entre tics y comportamientos funcionales similares a los tics. Durante la pandemia de COVID-19, ha habido un aumento mundial de adolescentes y adultos jóvenes que presentan comportamientos funcionales similares a los tics relacionados con ver videos en las redes sociales de personas que ejecutan movimientos y vocalizaciones destinados a representar los síntomas del síndrome de Tourette.

Los comportamientos funcionales similares a los tics difieren del síndrome de Tourette por un inicio abrupto y tardío de los síntomas, la ausencia de fluctuaciones de los síntomas, una mayor prevalencia en mujeres que en hombres y tics motores y vocales más complejos. El diagnóstico y tratamiento tempranos y precisos del síndrome de Tourette son cruciales porque los síntomas pueden

interferir con la integración social y el desarrollo cognitivo e intelectual, y el tratamiento puede mitigar los síntomas y reducir los desafíos en la vida diaria para el individuo afectado y los cuidadores.

Curso temporal de los síntomas. El curso temporal del síndrome de Tourette es variable. Los tics generalmente comienzan en individuos de 3 a 8 años, a menudo comenzando con tics motores simples seguidos de tics fónicos. La gravedad máxima de los tics es comúnmente en individuos de 8 a 12 años. Un estudio de un solo centro de 1032 individuos ha informado que los impulsos premonitorios y la capacidad de suprimir los tics también pueden estar presentes desde alrededor del inicio de los tics. La gravedad de los tics y la mayoría de los trastornos psiquiátricos asociados generalmente mejoran con la edad. Sin embargo, un estudio prospectivo de seguimiento longitudinal de 314 individuos con síndrome de Tourette ha sugerido que solo el 17% de los pacientes experimentarán una remisión completa después de los 16 años, y el 60% aún experimentará algunos tics persistentes leves a moderados. Hasta el 23% de los individuos afectados tendrán tics persistentes y, en algunos casos, graves en la edad adulta.

Los predictores del curso temporal del síndrome de Tourette no han sido bien establecidos y se han realizado pocos estudios longitudinales de cohortes grandes. La gravedad de los tics infantiles (pero no la edad de inicio del tic), los antecedentes familiares de síndrome de Tourette, la presencia de comorbilidades, las burlas en la infancia tal vez debido a los síntomas y el estrés psicosocial podrían predecir la gravedad del tic en la edad adulta temprana. La identificación de los predictores de quién experimentará síntomas graves en la edad adulta será crucial para permitir el desarrollo de planes de tratamiento efectivos y garantizar que estas personas reciban el apoyo que necesitan como adultos.

#### Comorbilidades

El síndrome de Tourette ocurre comúnmente con otros trastornos psiquiátricos y del comportamiento, incluido el comportamiento obsesivo-compulsivo o el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno del espectro autista, la ansiedad, la depresión, los trastornos del sueño y el comportamiento autolesivo. Un estudio transversal en 1374 individuos sugiere que el síndrome de Tourette aislado es la excepción, no la regla: hasta el 88% de las personas con síndrome de Tourette son diagnosticadas con al menos un trastorno psiquiátrico adicional durante su vida y el 58% son diagnosticados con dos o más comorbilidades. Las comorbilidades más comunes son el TDAH y el TOC, con una estimación del 72% de las personas con síndrome de Tourette diagnosticadas con cualquiera de los trastornos.

Aunque los plazos varían entre los individuos, el TDAH podría tener el inicio más temprano (media de edad 5 años), seguido del TOC (7 años), los trastornos de ansiedad (7 años) y los trastornos del estado de ánimo (13 años). Además, de acuerdo con otros trastornos psiquiátricos, los individuos con síndrome de Tourette y comorbilidades tienen un mayor riesgo de mortalidad por causas naturales o no naturales (como el suicidio) en comparación con los individuos con síndrome de Tourette sin comorbilidades, aunque los factores contribuyentes no están claros. Las evaluaciones de los síntomas conductuales y psiguiátricos comórbidos en niños con síndrome de Tourette deben comenzar temprano y repetirse a intervalos regulares, ya que las comorbilidades generalmente tienen un mayor efecto perjudicial sobre la calidad de vida que la gravedad del tic.

#### Genética

Los trastornos de tics se consideran entre los trastornos neuropsiquiátricos más hereditarios. Dos grandes estudios de asociación basados en la población y en todo el genoma (aproximadamente 4800 individuos en cada uno) han estimado que las variantes genéticas explican el 77.0-92.4% de la heredabilidad del síndrome de Tourette, con un riesgo similar en hombres y mujeres. Aunque los criterios diagnósticos del DSM-5 diferencian entre el síndrome de Tourette y los trastornos de tics crónicos, los estudios sugieren que ambos trastornos son el resultado de un fondo genético similar.

Entre los factores familiares, los diagnósticos psiquiátricos parentales y especialmente maternos se han asociado con un diagnóstico de síndrome de Tourette en la descendencia. De hecho, grandes estudios sobre trastornos neurológicos y psiquiátricos mostraron una alta correlación genética entre los trastornos psiquiátricos, lo que sugiere una importante superposición en las variantes genéticas comunes que podrían explicar por qué las personas con trastornos psiquiátricos, particularmente aquellos con síndrome de Tourette, tienen un mayor riesgo de desarrollar TOC y episodios depresivos mayores.

Un estudio que utilizó la secuenciación completa del exoma de 511 tríos de síndrome de Tourette (niños afectados y ambos padres biológicos) mostró que en aproximadamente el 12% de las personas con síndrome de Tourette, las variantes genéticas dañinas de novo contribuyeron al riesgo del trastorno y no hubo diferencias entre los sexos. Un estudio de 222 tríos de niños con TOC y sus padres mostró que estas variantes de novo representan el 22% de los casos de TOC. Sin embargo, ninguno de los genes implicados en el síndrome de Tourette ha alcanzado el umbral de asociación de alta confianza tanto para el síndrome de Tourette como para el TOC, lo que sugiere que existen vías neuronales específicas para estos trastornos. La causa del síndrome de Tourette es monogenética en menos del 2% de los individuos; los genes que causan el síndrome de Tourette monogenético incluyen genes implicados en el desarrollo neuronal y dendrita, guía axonal, estabilidad de la membrana celular (por ejemplo, SLITRK 1-6, CELSR3, CNTN6 y NRXN1), neurotransmisores como los opioides (OPRK1), e histamina (genes de histidina descarboxilasa [HDC]). Debido a que la población con síndrome de Tourette relacionada con causas monogenéticas es pequeña, la generalización de los hallazgos de estos individuos a toda la población con síndrome de Tourette es difícil.

Aunque los factores genéticos y familiares probablemente afectan el desarrollo de la vía cerebral y la manifestación del síndrome de Tourette, los mecanismos exactos de estas interacciones no están claros. Sin embargo, los estudios del exoma completo han implicado algunos procesos celulares en la fisiopatología del síndrome de Tourette, incluidos los genes que regulan la polaridad y la migración celular, moléculas de adhesión celular implicadas en la señalización trans-sináptica, señalización del canal iónico a través de neurotransmisores GABA y glutamato, neuroinmunidad derivada de la glía, y estabilidad de la membrana sináptica. Un metanálisis de todo el genoma en una base de datos de 714 donantes adultos sanos con muestras recolectadas de 53 tejidos humanos distintos (del cerebro y de otros lugares) reveló que la modulación de la expresión de numerosos genes a través de variantes no codificantes podría ser un mecanismo clave en la patogénesis del síndrome de Tourette, siendo las

regiones cerebrales más afectadas por los genes implicados en el síndrome de Tourette la corteza prefrontal dorsolateral, seguida de la corteza frontal, el cuerpo estriado y el cerebelo.

Los nuevos avances en nuestra comprensión de la neuroinmunidad son de particular interés para el síndrome de Tourette porque los déficits del desarrollo neurológico pueden ser el resultado tanto de factores externos, como la inflamación materna que conduce a la neuroinflamación fetal, como de la perturbación de las vías neuroinmunológicas genéticas como resultado de variantes genéticas. Algunos marcadores periféricos, como las células mieloides tipo 1 y 2, implicados en la patogénesis de los trastornos autoinmunes, también apoyan la alteración de la diafonía inmune-cerebral en el síndrome de Tourette, lo que sugiere que la inmunomodulación podría ser una vía prometedora para el tratamiento.

#### **Patofisiología**

La evidencia convergente extraída tanto de la genética como de la neuroimagen apoya firmemente que el síndrome de Tourette es un trastorno del desarrollo neurológico. Los estudios de neuroimagen han revelado una diferencia en la conectividad cerebral funcional (es decir, una medida estadísticamente significativa de la actividad cerebral derivada de imágenes funcionales en la condición en reposo) al comparar adultos que tienen síndrome de Tourette con niños que tienen síndrome de Tourette. Además, las trayectorias de desarrollo parecían diferir en individuos con síndrome de Tourette, en los que la conectividad cerebral funcional de los niños con síndrome de Tourette parecía mayor y la conectividad cerebral funcional de los adultos con síndrome de Tourette parecía más joven, en comparación con los controles de la misma edad. Esta diferencia podría ser el resultado de variaciones en la poda celular y axonal, potencialmente influenciada por factores genéticos y ambientales. En conjunto, es probable que los factores genéticos y ambientales resulten en una disfunción generalizada de la red neuronal y la posible aparición de síntomas relacionados con el síndrome de Tourette.

A nivel de red, los tics pueden ser producto de una disfunción inhibitoria dentro de la red de ganglios cortico-basales sensoriomotores, es decir, de alteraciones de los microcircuitos inhibitorios estriatales y problemas con la inhibición automática de las acciones. Esta incapacidad para retrasar una acción se ha correlacionado con la gravedad de los tics. En contraste, la inhibición volitiva, medida por inhibición proactiva (inhibición de la acción en preparación) o inhibición reactiva (inhibición de la acción ya iniciada), no se altera en gran medida en personas con síndrome de Tourette, y se ha relacionado con la capacidad del individuo para inhibir sus tics.

Sin embargo, el modelo de desinhibición no explica algunas características fundamentales de los trastornos de tics, como el carácter creciente y menguante y los impulsos premonitorios. Una hipótesis alternativa es que los tics podrían representar hábitos motores exagerados persistentes que se ven reforzados por el aumento aberrante de la liberación de dopamina fásica. En apoyo de esta idea, el aprendizaje guiado por recompensa asociado a la dopamina, también conocido como aprendizaje por refuerzo, parece mejorar en el síndrome de Tourette. Las personas con síndrome de Tourette tienden a confiar en los hábitos cuando están en el estado no medicado. Por lo tanto, la hipótesis de que la liberación aberrante tónica de dopamina aumenta la ejecución de las acciones aprendidas (tics), a través de cambios de plasticidad en las vías directas e indirectas de los ganglios cortico-basales, ha ganado algo de tracción. Los tics como una acción habitual y aprendida también podrían explicar los impulsos premonitorios: la terminación de los impulsos premonitorios mediante la ejecución de tics podría desencadenar un error de predicción positivo y la liberación de dopamina fásica, reforzando así el aprendizaje de los tics. El modelo actual de impulsos premonitorios propone que el procesamiento interoceptivo y exteroceptivo anormal podría generar impulsos premonitorios, dando lugar al inicio de la acción y posterior ejecución del tic a través de la red sensoriomotora de ganglios corticobasales.

Los estudios neurofisiológicos en humanos pueden identificar marcadores de tics durante la cirugía para implantar dispositivos de estimulación cerebral profunda, durante estudios de plomo externalizados, o a través de neuroestimuladores capaces de registrar la actividad neuronal. Todos estos estudios apuntan a un aumento de la actividad en la potencia de baja frecuencia (1-10 Hz) en la región talámica centromediana en individuos con síndrome de Tourette que podrían estar asociados con tics. Otros estudios también han revelado la presencia de actividad de baja frecuencia en el

pálido anterior en el síndrome de Tourette. No está claro cómo esta actividad de baja frecuencia se traduce en tics, pero el poder de baja frecuencia en el pálido anterior podría estar asociado con impulsos premonitorios.

Otras hipótesis alternativas relacionadas con la patogénesis del síndrome de Tourette incluyen que el síndrome de Tourette es un trastorno de las redes sociales de comportamiento. Esta hipótesis podría explicar la distribución predominante común de los tics, la cara y la cabeza. Se demostró que la percepción de la cara en el síndrome de Tourette provoca una actividad anormalmente alta en comparación con los controles sanos en la corteza insular y la red neuronal implicada en la generación de tics, incluidas las regiones corticales motoras y el putamen. Otra pista importante la proporcionó un estudio de unión percepción-acción sensorial, que muestra una mayor fuerza de unión entre la percepción y la acción en el síndrome de Tourette en comparación con los controles sanos, que también se correlacionó con la gravedad de los tics. El análisis de las señales de EEG durante una tarea de codificación de archivos de eventos para medir la unión percepción-acción mostró que este efecto estaba asociado con la actividad en la corteza parietal inferior, lo que sugiere que los tics podrían ser una respuesta provocada a estímulos internos o incluso externos.

#### **Tratamientos**

Los tratamientos aprobados para el síndrome de Tourette incluyen terapias conductuales y terapias farmacológicas, o una combinación de ambas. Se están realizando investigaciones para desarrollar y refinar nuevos tratamientos efectivos para el síndrome de Tourette, incluidas las modalidades de neuromodulación no invasiva y la estimulación cerebral profunda, aunque ninguno está aprobado actualmente para uso clínico.

Terapias conductuales. La Intervención Conductual Integral para los Tics (CBIT) está calificada como efectiva en la reducción de tics tanto en niños como en adultos con síndrome de Tourette de acuerdo con las pautas de la Academia Americana de Neurología (AAN) y la Sociedad Europea para el Estudio del Síndrome de Tourette (ESSTS). En particular, CBIT es la única terapia en las guías de AAN con alta confianza en su eficacia. La CBIT se recomienda como una opción de tratamiento inicial antes del inicio de la farmacoterapia u otras intervenciones no farmacológicas. En general, se ha informado que la CBIT reduce el número y la gravedad de los tics en un 26-31% según lo medido por el YGTSS en todos los estudios. Un ensayo controlado aleatorizado en 110 pacientes (de 8 a 17 años) sugirió que era tan eficaz como el tratamiento farmacológico.

El entrenamiento de reversión de hábitos es uno de los componentes principales de CBIT. El entrenamiento de reversión de hábitos tiene como objetivo aumentar la conciencia de una persona sobre los impulsos y tics premonitorios. Otro componente de CBIT se centra en el entrenamiento de respuesta competitiva, que se utiliza en un esfuerzo por suprimir los tics. Si CBIT no está disponible, la exposición y la prevención de respuesta, que suprime los tics gradualmente con el tiempo, se puede intentar para aumentar la tolerancia a los impulsos premonitorios y reducir potencialmente los tics. Alternar entre el entrenamiento de reversión de hábitos y la prevención de exposición y respuesta podría ser valioso, aunque solo hay un ensayo aleatorizado en 54 adolescentes (de 9 a 17 años). La terapia de grupo también se ha sugerido como una alternativa práctica y rentable para niños y adolescentes. La videoconferencia y los enfoques de telemedicina podrían ser igualmente efectivos que las terapias conductuales en persona y probablemente mejorarán el acceso de los pacientes y sus cuidadores.

Aunque las terapias conductuales son efectivas para muchas personas con síndrome de Tourette, algunos pacientes podrían no beneficiarse de ellas. Por lo tanto, varios estudios se han centrado en identificar predictores y moderadores de buena respuesta a la terapia conductual. En un análisis de los datos de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la CBIT y la psicoeducación y la terapia de apoyo (PST), TDAH, TOC y la ansiedad no moderaron significativamente la reducción de la gravedad del tic obtenida con la CBIT; sin embargo, los trastornos de ansiedad y la gravedad de la urgencia premonitoria se asociaron con una menor reducción en la gravedad de los tics en la CBIT o PST. Este análisis también reveló que la medicación supresora de tics podría moderar la efectividad de la CBIT, y la CBIT podría ser más efectiva para las personas que no han recibido medicamentos en comparación con aquellos que han probado la medicación. Sin embargo, quedan preguntas sobre la edad óptima para implementar CBIT y las diferencias en los efectos entre las personas que usan diferentes medicamentos. Se necesitan estudios de investigación adicionales para desentrañar los factores que contribuyen a

la respuesta clínica a la terapia conductual para el síndrome de Tourette.

**Tratamientos farmacológicos.** Se sugieren tratamientos farmacológicos para los individuos para quienes las terapias conductuales no han sido efectivas o no están disponibles, y para aquellos con tics graves que requieren un tratamiento más urgente. Se han evaluado varios tratamientos farmacológicos para reducir los tics, incluidos agonistas α2, antipsicóticos típicos y atípicos y anticonvulsivos.

La evidencia de eficacia y efectos adversos de los tratamientos farmacológicos fue revisada recientemente por la AAN y por la ESSTS en los últimos 3 años. Según la AAN, ningún tratamiento farmacológico justificaba una alta confianza en su eficacia para la reducción de tics, probablemente debido a la relativa escasez de ensayos clínicos rigurosos. Sin embargo, la ESSTS sugirió una jerarquía para seleccionar medicamentos basada en la evidencia y una encuesta entre especialistas en síndrome de Tourette. La encuesta administrada a 59 especialistas en síndrome de Tourette como parte de las directrices de la ESSTS indicó que las preferencias de medicación no diferían sustancialmente para los adultos frente a los niños y adolescentes. El aripiprazol fue la opción más común para todos los grupos etarios; sin embargo, el haloperidol se consideró con mayor frecuencia en adultos que en niños, y la tiaprida se consideró con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en adultos.

Aunque los tratamientos farmacológicos pueden ser muy exitosos para controlar los síntomas, muchos pacientes pueden no experimentar efectos terapéuticos o pueden tener efectos adversos. Por lo tanto, se están examinando varios compuestos farmacológicos nuevos para su uso en el síndrome de Tourette. Ecopipam, un antagonista del receptor de dopamina D1, se probó en un ensayo aleatorizado doble ciego en 40 pacientes con síndrome de Tourette (de 7 a 17 años) y mostró una mejoría significativa de las puntuaciones de tics totales con un perfil seguro general con respecto a los efectos adversos y la tasa de abandono. Se necesitan más estudios aleatorios doble ciego para evaluar el efecto de ecopipam sobre los tics y el síndrome de Tourette. Ni el AAN, ni el ESSTS abordaron este compuesto en sus directrices. Valbenazina, un inhibidor del transportador vesicular de monoaminas, se probó en varios ensayos clínicos

para el síndrome de Tourette pediátrico y adulto. Un estudio aleatorizado tanto en niños como en adultos no mostró un beneficio sobre el tratamiento con placebo, a pesar de los ensayos e informes abiertos alentadores anteriores. Un ensayo abierto reveló un efecto positivo de otro inhibidor vesicular del transportador de monoaminas, la deutetrabenazina, sobre los tics en adolescentes (de 12 a 18 años); sin embargo, un estudio aleatorizado controlado con placebo no mostró beneficios.

El efecto positivo de los cannabinoides para el síndrome de Tourette en adultos se ha demostrado en ensayos abiertos. Un análisis retrospectivo de los datos de compuestos de cannabis reveló una mejora autoinformada de los tics y un perfil general de efectos adversos positivos. Sin embargo, varias revisiones sistemáticas y metanálisis no han revelado efectos sólidos sobre la supresión de tics. El ensayo doble ciego CANNA-TICS investigó la capacidad de los nabiximoles, fármacos que combinan una dosis estandarizada de compuestos de tetrahidrocannabinol y cannabidiol, como un posible enfoque para reducir la frecuencia y gravedad de los tics en adultos. Los resultados preliminares de este estudio informados durante la conferencia ESSTS 2021 mostraron una ausencia de efecto en comparación con el placebo, pero se esperan los resultados finales. En consecuencia, las guías AAN y ESSTS clasificaron el tratamiento con compuestos de cannabis como experimental que podría administrarse a pacientes con síndrome de Tourette resistente al tratamiento.

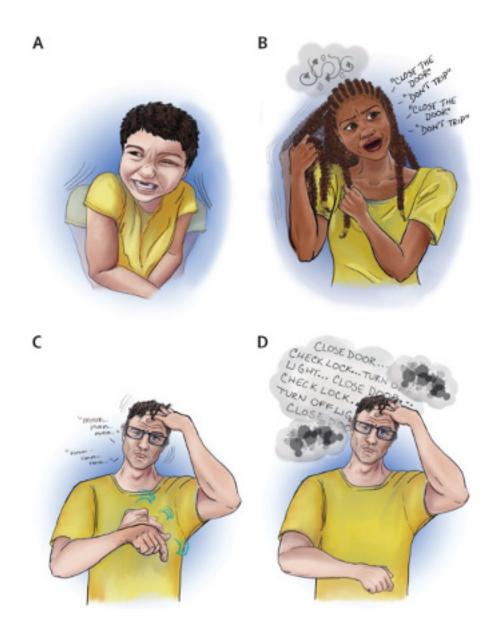
Neuromodulación no invasiva. Varios ensayos clínicos han investigado la estimulación cerebral no invasiva de las áreas corticales motoras (corteza motora y área motora suplementaria), incluida la estimulación transcraneal de corriente directa o la estimulación magnética transcraneal repetitiva, tanto en adultos como en niños con síndrome de Tourette. La razón subyacente para la estimulación transcraneal de corriente continua o estimulación magnética transcraneal repetitiva es modular la actividad neuronal patológica en las redes cerebrales implicadas en el síndrome de Tourette para mejorar los síntomas. En general, estas técnicas se consideraron seguras. En estudios clínicos, los resultados han sido contradictorios con algunos estudios que informan mejoría de los tics y el TOC asociado, mientras que otros no han reportado ningún beneficio. Las inconsistencias podrían atribuirse a las diferencias en los protocolos de estimulación y la posible influencia de las comorbilidades, como el TDAH, en la excitabilidad cortical. Las guías actuales de AAN y las guías europeas para el tratamiento del síndrome de Tourette no recomiendan la estimulación cerebral no invasiva para el tratamiento de los tics.

Además de la estimulación cerebral no invasiva, existe un creciente interés en otras modalidades de neuromodulación no invasiva para el síndrome de Tourette para mejorar los tics. Un estudio mostró que, en 20 adolescentes y adultos con síndrome de Tourette, la estimulación somatosensorial periférica rítmica del nervio mediano modificó la actividad (medida por EEG) de la corteza motora y redujo la frecuencia e intensidad de los tics. Hubo un efecto post-estimulación de larga duración en algunos individuos; sin embargo, se requerirán cohortes mucho más grandes para verificar estos resultados. Además, se ha realizado un único estudio aleatorizado controlado con simulacro que investiga el neurofeedback de la RM funcional en tiempo real para mejorar los tics. Este estudio dirigió la modulación visual de la actividad del área motora suplementaria como tratamiento para los tics en adolescentes (21 pacientes de 11 a 19 años). Hubo un efecto clínicamente significativo de esta intervención sobre los tics en comparación con el estudio controlado simulado, pero no está claro si el tratamiento será práctico o sostenido.

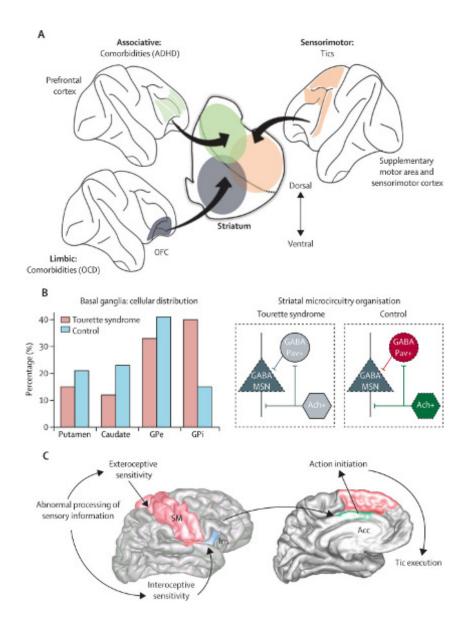
Estimulación cerebral profunda. La estimulación cerebral profunda es un tratamiento neuroquirúrgico prometedor para individuos cuidadosamente seleccionados con síndrome de Tourette grave y resistente al tratamiento. No está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ni por las agencias reguladoras de otros países. Sin embargo, más de 300 pacientes en todo el mundo han sido tratados con estimulación cerebral profunda de acuerdo con el Registro y Base de Datos de Estimulación Cerebral Profunda del Síndrome de Tourette de la Asociación Internacional de Tourette de América. En general, el perfil de seguridad de la estimulación cerebral profunda para el síndrome de Tourette es favorable cuando es ejecutado por un equipo multidisciplinar experimentado. Se han demostrado mejoras en los tics y las comorbilidades en numerosos estudios abiertos y retrospectivos, que constituyen la mayor parte de la evidencia hasta la fecha. Los estudios retrospectivos multicéntricos y los metanálisis han reportado mejoras medias del 45.1-52.7% en la gravedad de los tics en los estudios retrospectivos, el mayor de los cuales incluyó a 185 pacientes. Los resultados en los pocos ensayos controlados aleatorios, que se han realizado solo en adultos, han sido mixtos y difíciles de generalizar debido a los pequeños tamaños de la muestra y las diferencias en el diseño del estudio. Los resultados mixtos entre los ensayos destacan los desafíos de implementar ensayos aleatorios en la población con síndrome de Tourette y la importancia de una selección estricta de pacientes y de dar tiempo para la optimización de los parámetros de estimulación en una enfermedad fluctuante.

Los objetivos cerebrales más comunes para la estimulación cerebral profunda en el síndrome de Tourette son la región talámica centromediana y las regiones anteromedial o posteroventral del pálido. Estudios multicéntricos previos y metanálisis han demostrado una mejoría de tics similar con la estimulación cerebral profunda talámica versus pálida. Sin embargo, un metanálisis reveló una mayor mejoría en los tics y el comportamiento obsesivocompulsivo con estimulación cerebral profunda pálida, y las pautas de AAN informaron de una confianza moderada en que la estimulación cerebral profunda pálida reduce la gravedad de los tics. No hay un consenso claro sobre qué objetivo es más efectivo para mejorar los tics; sin embargo, de manera similar a los trastornos más comúnmente tratados como la enfermedad de Parkinson, los perfiles de síntomas individuales y las comorbilidades pueden ser factores importantes al seleccionar el objetivo quirúrgico óptimo para un paciente determinado con síndrome de Tourette. Por ejemplo, un estudio retrospectivo de 55 pacientes de un solo centro encontró que la estimulación pálida anteromedial condujo a una mayor mejoría en los síntomas del TOC que la estimulación talámica. Otros estudios sugieren que las redes estructurales moduladas por la estimulación cerebral profunda que están asociadas con la mejora de los tics podrían diferir entre los objetivos quirúrgicos. La mejoría de los tics con la estimulación cerebral profunda dirigida al pálido anteromedial o posteroventral se asoció con la modulación de las redes estructurales límbicas y asociativas, y la mejora con la estimulación talámica se asoció con las redes sensoriomotoras. Se necesitan estudios multicéntricos más grandes para desarrollar predictores específicos para optimizar la selección de objetivos cerebrales adaptada al paciente.

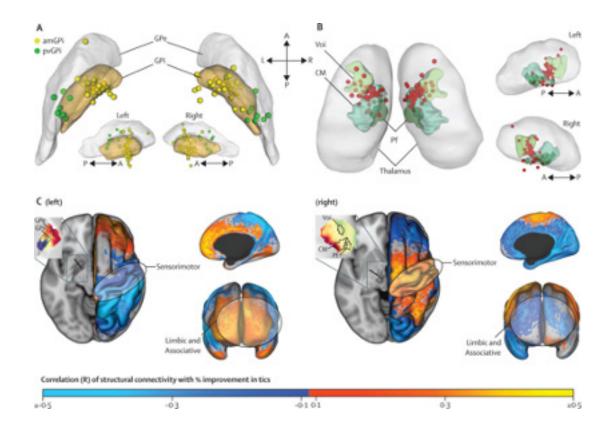
Otra área prometedora de investigación es el uso de la neurofisiología para guiar la estimulación cerebral profunda. La estimulación cerebral profunda de circuito cerrado controlada por la actividad talámica de baja frecuencia, un marcador potencial que se ha relacionado con los tics en el síndrome de Tourette, ha mostrado resultados prometedores. Un estudio de caso informó una mejora del 48% en la gravedad de los tics según lo medido por el YGTSS y una mejora del 63% en la duración proyectada de la batería en comparación con la estimulación continua. Se necesitan más estudios para determinar la eficacia a largo plazo de la estimulación de circuito cerrado para el tratamiento del síndrome de Tourette.



Variabilidad del síndrome de Tourette y comorbilidades asociadas. (A) Niño con tics motores y fónicos simples comunes (por ejemplo, encogerse de hombros y guiñar un ojo). (B) Adolescente con una combinación de tics motores complejos (por ejemplo, tirar del cabello) y tics fónicos complejos (por ejemplo, decir "no tropezar"), y características conductuales emergentes que incluyen el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) representado como pensamientos arremolinados. (C) Aunque los tics se vuelven menos severos después de la adolescencia en la mayoría de los casos, los tics motores complejos, los tics fónicos y las características conductuales pueden persistir en la edad adulta en algunos individuos. En este ejemplo, el adulto experimenta tics motores complejos (por ejemplo, gestos con las manos, seguidos de chasquear los dedos y atrapar la cabeza) y tics fónicos (por ejemplo, tararear repetitivamente). (D) Las comorbilidades psiquiátricas y conductuales pueden ser los síntomas primarios (con o sin tics) en algunos individuos y pueden incluir trastorno obsesivo-compulsivo (por ejemplo, comportamientos de verificación, como se muestra en la nube de pensamiento) o trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión o ansiedad, representada como oscuridad en la nube de pensamiento). Aunque se representan individuos de diversas edades, los tics y las comorbilidades no siguen un solo curso de tiempo; la historia natural del síndrome de Tourette y la gravedad y tipos de síntomas difieren ampliamente entre los pacientes de diversas edades.



Modelos de fisiopatología del síndrome de Tourette. (A) Redes de ganglios córtico-basales y características clínicas del síndrome de Tourette. Las distintas redes de ganglios córtico-basales están relacionadas con los tics (red sensoriomotora [naranja]) y las comorbilidades (redes asociativas y límbicas [gris]) en el síndrome de Tourette. (B) Fundamentos neuropatológicos del síndrome de Tourette: el recuento celular estereológico en el tejido postmortem reveló diferentes distribuciones celulares en los ganglios basales de individuos con síndrome de Tourette en comparación con los controles, con menos células GABAérgicas inhibitorias (círculo rojo) y células colinérgicas (hexágono verde) dentro del cuerpo estriado en el síndrome de Tourette. (C) Modelo de relación entre impulsos premonitorios y tics: el procesamiento anormal de la información interoceptiva (corteza insular; área azul) y el procesamiento exteroceptivo (corteza sensoriomotora; áreas rosadas) da como resultado la génesis de los impulsos premonitorios (corteza insular), lo que lleva al inicio de la acción (a través de la corteza cingulada anterior; área verde) y la posterior ejecución de tics (a través de la red sensoriomotora de ganglios córtico-basales. Acc=corteza cingulada anterior. Ach+=interneuronas colinérgicas del cuerpo estriado. TDAH = trastorno por déficit de atención con hiperactividad. GABA Pav+=GABAérgicas parvalbúminas-positivas interneuronas del cuerpo estriado. GPi=globus pallidus internus. GPe=globus pallidus externus. Ins=corteza insular. MSN=neuronas espinosas medianas. TOC=trastorno obsesivo-compulsivo. OFC=corteza orbitofrontal. SM=corteza sensoriomotora.



Objetivos neuroquirúrgicos para la estimulación cerebral profunda en el síndrome de Tourette y redes estructurales asociadas con la mejora de los tics. Las ubicaciones de contacto activo (representadas por esferas) varían entre los pacientes con síndrome de Tourette implantado con estimulación cerebral profunda en (A) el pálido (el amarillo representa contactos dirigidos a amGPi y pvGPi verde) y (B) las regiones centromedianas del tálamo (contactos rojos dirigidos a regiones centromedianas del tálamo). (C) Con la estimulación cerebral profunda pálida (de amGPi o pvGPi), una mayor conectividad estructural desde el sitio de estimulación a las redes límbicas y asociativas se correlaciona positivamente con una reducción en la gravedad del tic (izquierda). Con la estimulación cerebral profunda talámica, una mayor conectividad estructural desde el sitio de estimulación a las redes sensoriomotoras se correlaciona positivamente con una reducción en la gravedad de los tics (derecha). CM=núcleo centromediano. GPe=globus pallidus externus. GPi=globus pallidus internus. Pf=núcleo parafascicular. Voi=ventro-oralis internus.

#### Descripción general de las terapias para el síndrome de Tourette

#### **Terapias conductuales:**

- Intervención conductual integral para el entrenamiento de tics y reversión de hábitos
- Prevención de la exposición y la respuesta

#### Terapias farmacológicas:

#### Primera línea

Antipsicóticos atípicos (aripiprazol, tiaprida y risperidona)

#### Segunda línea

- Antipsicóticos típicos (haloperidol y pimozida)
- Anticonvulsivos (topiramato)
- Antidepresivos (desipramina)
- Medicina china (gránulo de Ningdong y gránulo de 5-Ling)
- Neurotoxinas (toxina botulínica)

#### Terapias de neuromodulación (para pacientes con síntomas graves refractarios al tratamiento):

- Estimulación cerebral profunda dirigida al pálido o al tálamo
- Estimulación magnética transcraneal dirigida al área motora suplementaria, al área motora primaria o a la corteza prefrontal

#### Terapias que podrían tener efectos terapéuticos sobre los tics y las comorbilidades:

- Síndrome de Tourette más trastorno obsesivocompulsivo: terapia cognitivo-conductual (p. ej., prevención de la exposición y la respuesta) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- Síndrome de Tourette más trastorno por déficit de atención con hiperactividad: clonidina y quanfacina

Johnson KA et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment. Lancet Neurology, October 28, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00303-9.

# ARTÍCULOS DIVULGATIVOS



#### **NOSUSTROFINA: PRIMER BIOPRODUCTO** EPIGENÉTICO PARA LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Olaia Martínez Iglesias, Vinogran Naidoo, Iván Carrera, Lola Corzo y Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes

15165 Bergondo, A Coruña

#### **ABSTRACT**

La Enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de demencia y se caracteriza por una pérdida irreversible de memoria y el desarrollo de déficit cognitivo. Los tratamientos actuales no mejoran de manera significativa la función cognitiva de estos pacientes ni curan la enfermedad. En los últimos años, la búsqueda de medicamentos y productos naturales contra la maguinaria epigenética ha supuesto una importante vía de investigación para el desarrollo de nuevos tratamientos contra las enfermedades prevalentes, incluidas las de carácter neurodegenerativo. Sin embargo, hasta el momento no se ha desarrollado ningún tratamiento epigenético efectivo con AD. El objetivo de este estudio es determinar los efectos epigenéticos y neuroprotectores del tratamiento con un extracto derivado de cerebro de cerdo (Nosustrofina) contra la AD. El tratamiento con Nosustrofina regula la expresión de genes implicados en AD y la deposición de Aß en el hipocampo en un modelo de ratones transgénicos para AD. Además, Nosustrofina regula la maquinaria epigenética implicada en esta patología. El estudio proteómico de la composición de Nosustrofina reveló la presencia de adenosilhomocisteinasa y nicotinamida fosforibosiltransferasa, dos enzimas fundamentales en la regulación epigenética. Los resultados de este estudio muestran importantes efectos epigenéticos de Nosustrofina para la prevención de AD, estableciendo que Nosustrofina es un novedoso producto epinutracéutico con importantes propiedades epigenéticas.

#### INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia y supone un gran problema de salud pública. Las estimaciones prevén que esta enfermedad afecte a 130 millones de personas en el año 2050. AD es una enfermedad progresiva que causa pérdida de memoria permanente y un declive progresivo de la función cognitiva. Las principales características moleculares de AD son la acumulación de placas de beta-amiloide (Aβ), la formación de ovillos neurofibrilares producidos por la acumulación de la proteína tau hiperfosforilada, y la neuroinflamación.

Los tratamientos actuales retrasan la progresión de la enfermedad de Alzheimer pero no mejoran de manera sustancial la función cognitiva. Además, estos tratamientos presentan importantes efectos secundarios, incluyendo la toxicidad orgánica. En los últimos años se ha demostrado las ventajas de nuevos compuestos terapéuticos provenientes de bioderivados vegetales, marinos o animales en el retraso y prevención de distintas enfermedades asociadas al envejecimiento, incluidas las de carácter neurodegenerativo.

La epigenética estudia las alteraciones heredables de la expresión génica que tiene lugar sin modificar la secuencia de ADN y que son provocadas por la exposición al ambiente que nos rodea. Los principales mecanismos epigenéticos son la metilación del ADN, las modificaciones de histonas/ remodelación de la cromatina y la regulación por ARNs no codificantes. En los últimos años se ha demostrado que la desregulación epigenética podría contribuir a la progresión de distintas enfermedades neurodegenerativas. Por ello, la búsqueda de tratamientos dirigidos contra las

modificaciones epigenéticas (epidrogas) asociadas a la AD es una nueva área de investigación con un gran potencial de desarrollo.

Los objetivos de este estudio son: (i) analizar la composición de un extracto derivado del cerebro de cerdo (Nosustrofina); y (ii) analizar, usando un modelo murino de AD, si Nosustrofina actúa como un epinutracéutico regulando la maquinaria epigenética implicada en el desarrollo y progresión de la AD.

#### **RESULTADOS**

Análisis de la composición de Nosustrofina

Se realizó un estudio proteómico, empleando la técnica de espectrometría de masas (LC-MS/ MS), para identificar las proteínas presentes en Nosustrofina. Se identificaron 517 proteínas, entre las que destacaron distintas proteínas relacionadas con AD como Aβ A4, Adenosilhomocisteinasa (AHCY), Apolipoproteína E, A y C, Catepsina D, Colina O-acetiltransferasa, Proteína neuroendocrina 7B2, Nicotinamida fosforibosiltransferasa (NAMPT) y Presenilina 2. Se detectaron también múltiples proteínas implicadas en vías de señalización relacionadas con la AD, como son el metabolismo de neurotransmisores, la inflamación, la oxigenación cerebral, el estrés oxidativo, la neuroprotección, la apoptosis, la sinapsis neuronal o el metabolismo cerebral.

Las 517 proteínas detectadas fueron clasificadas de manera bioinformática empleando el Sistema de Clasificación Panther. Se observó que las proteínas identificadas en la composición de la Nosustrofina regulan distintas vías de señalización, varias de ellas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o el Parkinson (Fig. 1).

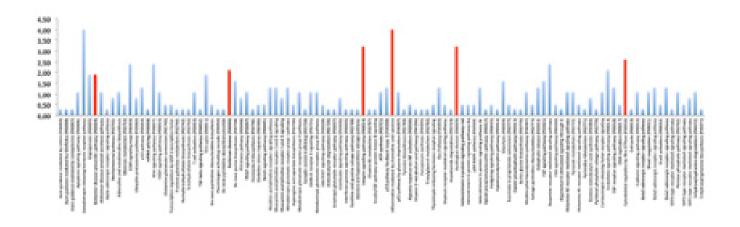
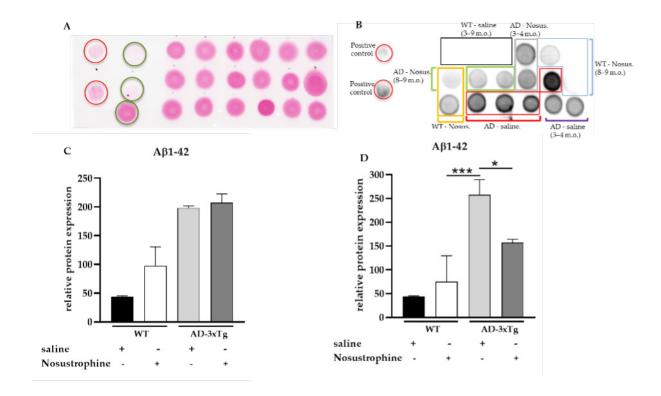


Fig. 1. Clasificación de vías de señalización reguladas por las proteínas identificadas en Nosustrofina. Se mezcló 1mg de extracto de Nosustrofina con péptidos marcados y se fraccionaron y separaron usando LC de nanoflujo acoplado a espectrometría de movilidad de iones atrapados (TIMS) de alta resolución en un TOF cuádrupolo (Q-TOF). Los péptidos y proteínas detectados se clasificaron con el Sistema de Clasificación Panther. Las proteínas detectadas en Nosustrofina controlan distintas vías de señalización, entre las que se encuentran las enfermedades de Huntington, Alzheimer y Parkinson. El extracto contiene proteínas implicadas en la inflamación mediada por quimioquinas y citoquinas, integrinas, señalización por Wnt y el control del citoesqueleto por las GTPasas Rho (barras rojas).

El tratamiento con Nosustrofina regula la expresión de genes relacionados con AD

A continuación analizamos si el tratamiento con Nosustrofina podría tener efectos preventivos o terapéuticos frente a la AD. Para ello empleamos el modelo murino de enfermedad de Alzheimer APP/ BIN1/COPS5 (3xTg-AD). Empleamos animales de 3-4 y 8-9 meses de edad y se les administró suero salino al grupo control y Nosustrofina (100mg/kg) al grupo tratamiento. En términos de equivalencia de edad con los seres humanos, el grupo 3-4 meses equivale a adultos de 20-30 años y el grupo 8-9 a adultos de 38-47 años. Se ha demostrado que los primeros daños ocasionados por la AD tienen lugar al menos una década antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, y por eso hemos seleccionado estas edades, con el objetivo de analizar el posible efecto preventivo del tratamiento con Nosustrofina.

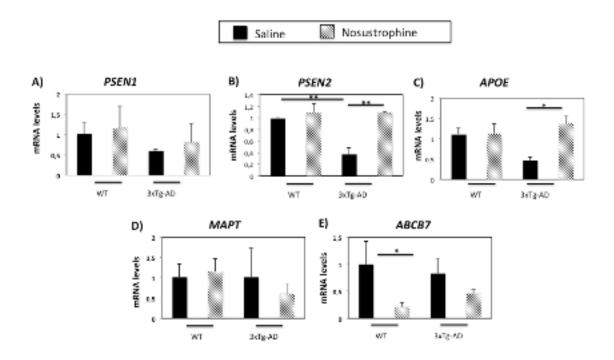
La deposición de  $A\beta$  es una de las principales características de la AD. Con el objetivo de analizar los efectos del tratamiento de Nosustrofina sobre la patología amiloide, uno de los principales indicadores moleculares de esta patología, hemos realizado ensayos de *dot blot* en muestras de hipocampo. No se observaron efectos de la Nosustrofina en el grupo de ratones de 3-4 meses. Sin embargo, en el grupo de 8-9 meses, el tratamiento con Nosustrofina disminuyó significativamente la inmunoreactividad de  $A\beta$ 1-42 en un 39% (Fig. 2), demostrando el importante efecto protector de Nosustrofina frente a la acumulación de beta amiloide y por tanto frente a la AD.



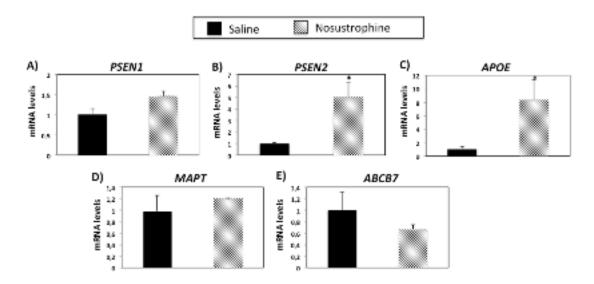
**Fig. 2. Niveles de Aβ1-42 en animales de 3-4 y 8-9 meses de edad.** Se añadió 1 ug/mL de proteína de muestras de hipocampo de los grupos indicados en una membrana de nitrocelulosa. A) Tinción de la membrana con rojo Ponceau. B) Membrana incubada con anticuerpo anti Aβ1-42. C) Cuantificación de los niveles de Aβ1-42 en animales de 3-4 meses de edad. D) Cuantificación de los niveles de Aβ1-42 en animales de 8-9 meses de edad. Los resultados se expresan como media  $\pm$  error típico. Se realizó una ANOVA seguida de las comparaciones post hoc Tukey, \* p < 0.05, \*\*\*\* p < 0.001. Salino, negro; ratones wild type de 3-4 meses de edad tratados con Nosustrofina, naranja; ratones wild type de 8-9 meses de edad tratados con Nosustrofina, azul; ratones 3xTg-AD de 3-4 meses de edad tratados con salino, violeta; ratones 3xTg-AD de 8-9 meses de edad tratados con Nosustrofina, gris; ratones 3xTg-AD de 8-9 meses de edad tratados con Nosustrofina, verde.

En ensayos previos se describió que la expresión de distintos genes asociados con AD se encuentra alterada en los ratones 3xTg-AD, en comparación con la expresión observada en los ratones wild type (1). Por ello hemos analizado la expresión de estos genes tras el tratamiento con Nosustrofina, tanto en ratones de 3-4 como de 8-9 meses de edad. En los ratones de 3-4 meses observamos que el tratamiento con Nosustrofina aumenta los niveles de expresión génica de *PSEN2* y *APOE* y disminuye los de *ABCB7*, todas ellas asociados a la AD (Fig. 3). El incremento

en la expresión de *PSEN2* y *APOE* causado por el tratamiento con Nosustrofina en ratones 3xTg-AD de 8-9 meses de edad fue aún mayor que en los animales de 3-4 meses, superando las 5 y 8 veces de inducción, respectivamente (Fig. 4).



**Fig. 3. Expresión de genes relacionados con AD en ratones de 3-4 meses de edad.** Análisis mediante qPCR de la expresión de A) PSEN1, B) PSEN2, C) APOE, D) MAPT, E) ABCB7 en el hipocampo de los grupos de ratones indicados. Los resultados se expresan como veces de inducción respecto a los animales tratados con salino. Los resultados se expresan como media  $\pm$  error típico. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01.

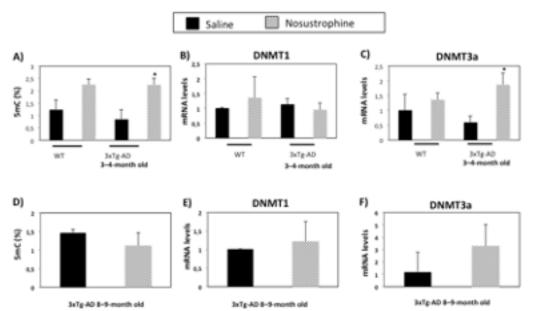


**Fig 4. Expresión de genes relacionados con AD en ratones de 8-9 meses de edad.** Análisis mediante qPCR de la expresión de A) PSEN1, B) PSEN2, C) APOE, D) MAPT, E) ABCB7 en el hipocampo de los grupos de ratones indicados. Los resultados se expresan como veces de inducción respecto a los animales tratados con salino. Los resultados se expresan como media  $\pm$  error típico. \* p < 0.05.

El tratamiento con Nosustrofina regula la metilación del ADN en ratones 3xTg-AD

La metilación del ADN es un biomarcador para el diagnóstico de AD y otros desórdenes de tipo neurodegenerativo, habiéndose demostrado que los pacientes con este tipo de patologías presentan niveles anormalmente bajos de metilación global (2,3). Tras el tratamiento con Nosustrofina de ratones 3xTg-AD de 3-4 meses de edad, los niveles

de 5-metilcitosina (5-mC) aumentan 2.8 veces en el hipocampo (Fig. 5A) y la expresión de la enzima DNA metiltransferasa *DNMT3a* aumenta en más de tres veces (Fig. 5C). Sin embargo, el tratamiento con Nosustrofina de los animales 3xTg-AD de 8-9 meses apenas mostró cambios ni en los niveles de 5mC (Fig. 5D) ni en la expresión de *DNMT3a* (Fig. 5E). Estos resultados sugieren que Nosustrofina ejerce un potente efecto sobre la metilación del ADN cuando se suministra como una terapia preventiva de AD.

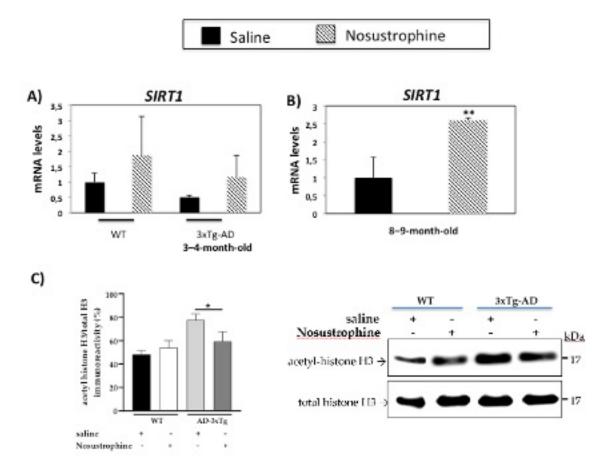


**Fig. 5. La Nosustrofina regula la metilación del ADN.** Se cuantificó la metilación global del ADN en los grupos indicados de animales. A) Niveles de 5mC en animales de 3-4 meses de edad. Análisis mediante qPCR de la expresión de DNMT1 (B) y DNMT3a (C) en animales de 3-4 meses de edad. D) Niveles de 5mC en animales de 8-9 meses de edad. Análisis mediante qPCR de la expresión de DNMT1 (E) y DNMT3a (F) en animales de 8-9 meses de edad. Los resultados se expresan como media ± error típico. \* p < 0.05.

El tratamiento con Nosustrofina regula las modificaciones de historias en ratories 3xTq-AD

Las Sirtuinas son deacetilasas de histonas y están implicadas en procesos biológicos relacionados con el envejecimiento. Las Sirtuinas, y concretamente *SIRT1*, regulan distintos procesos asociados a AD como el procesamiento de APP, la neuroinflamación y la degeneración. El tratamiento con Nosustrofina aumenta ligeramente pero de manera no significativa la expresión de SIRT1 en ratones 3xTg-AD de 3-4 meses de edad (Fig. 6A). Sin embargo, en los animales 3xTg-AD de 8-9 meses los niveles de *SIRT1* aumentaron 2.5 veces (Fig. 6B). Estos resultados muestran que el tratamiento con Nosustrofina aumenta la expresión de *SIRT1* en ratones con AD y sugiere que este bioproducto

podría usarse como una epidroga natural. Con el objetivo de demostrar los efectos epigenéticos del aumento en la expresión de SIRT1 en ratones 3xTq-AD de 8-9 meses de edad se realizaron ensayos de western blot con un sustrato de SIRT1 asociado a la cromatina, la histona H3 acetilada en la lisina 14. De este modo observamos que el tratamiento con Nosustrofina disminuye en un 24% los niveles de la Histona H3 acetilada en el hipocampo de estos animales (Fig. 6C). De este modo demostramos los efectos de Nosustrofina sobre la expresión de SIRT1 y que estos efectos provocan cambios, al modificar los niveles de la Histona H3 acetilada en la lisina 14, en la estructura de la cromatina. De este modo se demuestra la acción epigenética de Nosustrofina sobre SIRT1.



**Fig. 6. El tratamiento con Nosustrofina regula la expresión de SIRT1 y de la acetilación de la Histona H3.** Análisis mediante qPCR de la expresión de SIRT1 en animales de 3-4 (A) y 8-9 (B) meses de edad. Los resultados se expresan como veces de inducción respecto a los animales tratados con salino. Los resultados se expresan como media ± error típico. C) Western blot de la Histona H3 acetilada, Cuantificación mediante estudio densitométrico. Los resultados se expresan como media ± error típico. Los resultados se analizaron mediante ANOVA de una vía seguida de comparaciones post hoc de Tukey. \* p < 0.05.

El tratamiento con Nosustrofina regula la actividad **HDAC** 

Se hade most rado que los inhibidores de deacetilas asde histonas HDACs presentan importantes efectos neuroprotectores. Además, aumentan la plasticidad sináptica y la capacidad de memoria y aprendizaje en modelos transgénicos de AD. El tratamiento con Nosustrofina redujo la actividad HDAC en un 33% y la expresión de HDAC3 se redujo en dos veces en ratones 3xTgAD de 3-4 meses de edad (Fig. 7). Sin embargo no se observaron estos efectos en los animales de 8-9 meses. Estos resultados sugieren que Nosustrofina actúa como un biocompuesto preventivo, cuando se suministra en edades tempranas, para el tratamiento de AD y que actúa reduciendo la actividad HDAC y la expresión de HDAC3.

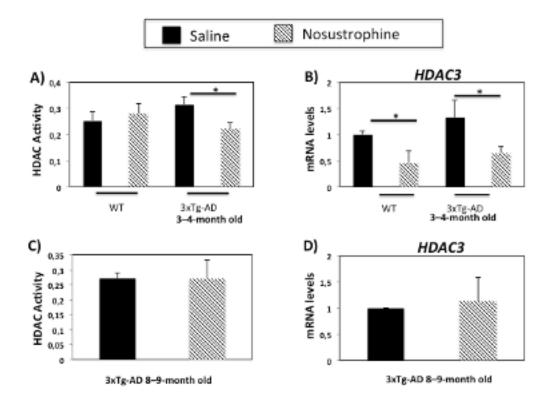


Fig. 7. El tratamiento con Nosustrofina regula la actividad HDAC y la expresión HDAC3. Se cuantificó la actividad HDAC en animales de 3-4 (A) y 8-9 (B) meses de edad. Análisis mediante qPCR de la expresión de SIRT1 en animales de 3-4 (C) y 8-9 (D) meses de edad. Los resultados se expresan como veces de inducción respecto a los animales tratados con salino. Los resultados se expresan como media ± error típico. \* p < 0.05.

#### DISCUSIÓN

En este estudio hemos investigado si Nosustrofina, un nuevo bioproducto derivado del cerebro porcino mediante procesos no desnaturalizantes, es efectivo como tratamiento preventivo frente a la AD. De este modo hemos analizado tanto sus efectos neuroprotectores como sus acciones frente a componentes clave de la maquinaria epigenética. Una posible causa del fracaso de los distintos ensayos clínicos realizados para buscar nuevos tratamientos frente a la AD es que se realizan en pacientes en los que ya se han producido daños neurológicos irreparables a causa de la toxicidad amiloide. Esta toxicidad se produce años antes del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Así, en estos pacientes, la neurodegeneración ha progresado de tal manera que la enfermedad ya no puede ser tratada de manera efectiva. La primera pérdida neuronal en la AD ocurre una década o más antes del inicio de la sintomatología, y es la razón por la que hemos elegido animales de 8-9 meses de edad, el equivalente a 37-48 años en humanos, como reflejo de la edad en la que empiezan los primeros daños causados por la AD.

Hemos demostrado, a través de la combinación de técnicas de qPCR y de actividad epigenética, que el tratamiento con Nosustrofina regula la expresión de genes relacionados con AD (PSEN2 y APOE), la metilación del ADN, la actividad y expresión de HDAC y la expresión de SIRT1. El estudio de la composición proteica de Nosustrofina mediante espectrometría de masas mostró la presencia de PSEN2 y APOE, lo que podría explicar el aumento de los niveles de ambos. La presencia de ACHY en la composición de Nosustrofina, un regulador de la metilación podría explicar los efectos sobre la metilación del ADN del tratamiento con Nosustrofina (Fig. 8). Otra de las proteínas identificadas en el estudio proteómico fue NAMPT, una enzima limitante en la síntesis de NAD+. SIRT1 es una deacetilasa de histonas dependiente de NAD+. En un cerebro sano, los niveles de NAMPT y NAD+ disminuyen con la edad. El aumento de NAD+ estimula la vasodilatación, el flujo sanguíneo al cerebro y la función cognitiva. En distintos desórdenes neurodegenerativos, incluida la AD, la síntesis de NAD+ mediada por NAMPT se encuentra reducida y los niveles de NAD+ son bajos. Debido a la importancia de NAD<sup>+</sup> en las enfermedades neurodegenerativas, el aumento de la síntesis de NAD+ mediante el uso de distintos precursores es una estrategia terapéutica que está ganando peso en los últimos años. La presencia de NAMPT en Nosustrofina podría ser la responsable del aumento en la expresión de SIRT1 en los animales 3xTg-AD (Fig. 8).

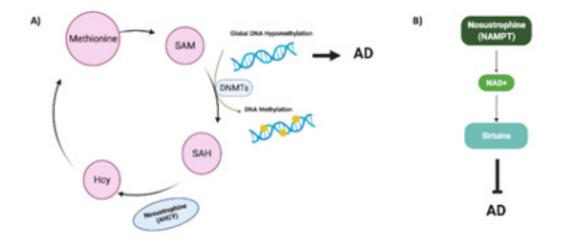


Fig. 8. Modelo propuesto de mecanismo de acción de Nosustrofina como un bioproducto epinutracéutico. A) El donador primario de grupos metilo al ADN es SAM. Las DNMTs convierten SAM en SAH. La AHCY presente en Nosustrofina interactúa y aumenta la actividad de DNMT1, promoviendo la conversión de SAM en SAH. SAH es hidrolizado por AHCY en Hcy. AHCY también aumenta la metilación de novo del AND vía la activación de DNMT1. B) NAMPT, presente en Nosustrofina, es una enzima limitante que cataliza el primer paso en la producción de NAD+. La sobrexpresión de NAMPT eleva los niveles de NAD+, lo que estimula la expresión de SIRT1, aumenta el flujo sanquíneo al cerebro y mejora la función cognitiva.

Dado que las modificaciones epigenéticas causadas por la AD son reversibles, actuar sobre estas modificaciones podría ser una novedosa estrategia terapéutica. Las epidrogas, compuesto que actúan de manera dirigida contra el epigenoma o enzimas epigenéticas, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de distintas enfermedades en ensayos in vitro y en modelos animales. Nosustrofina, un novedoso bioproducto, regula la expresión de genes asociados a AD y los niveles de Aβ, y actúa como un epinutracéutico regulando la metilación del ADN y la actividad y/o expresión de SIRT y HDAC. De este modo demostramos que Nosustrofina es un novedoso compuesto terapéutico para la prevención y tratamiento de los pacientes asintomáticos de AD.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Martinez-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
- 2. Martinez-Iglesias O.; Carrera I.; Carril J.C.; Fernández-Novoa L.; Cacabelos N.; Cacabelos R. DNA methylation in neurodgenerative and cerebrovascular disorders. Int J Mol Sci 2020, 21, 2220
- 3. Martinez-Iglesias O.; Naidoo V.; Cacabelos N.; Cacabelos R. Epigenetic biomarkers as diagnostic tolos for Neurodegenerative Disorders. Int J Mol Sci 2021, 23, 13.

#### ANÁLISIS TOPOGRÁFICO EN PACIENTES CON DEMENCIA VASCULAR. IMPACTO DEL GEN *AGT* SOBRE LA OXIGENACIÓN CEREBRAL

#### Iván Tellado, Juan C. Carril, Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes

15165 Bergondo, A Coruña

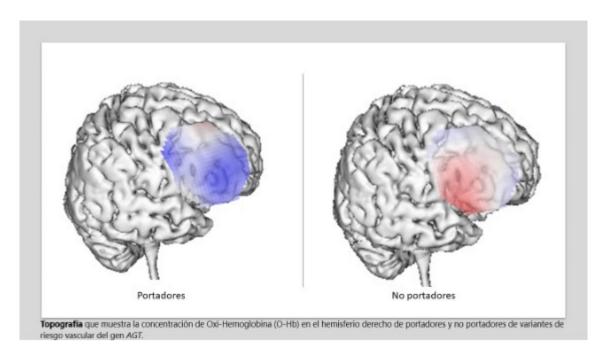
La demencia es un trastorno neurocognitivo grave que afecta especialmente al razonamiento, la planificación, el juicio y la memoria. Constituye actualmente un problema de primer orden en nuestra sociedad, con un impacto económico y social en ascenso a causa del incremento de la esperanza de vida. Además, a pesar de la mejora en el diagnóstico y el tratamiento con respecto al pasado, la identificación de biomarcadores tempranos no es precisa y la terapia farmacológica es todavía ineficaz. No constituye una entidad única, al contrario, es posible identificar multitud de tipos de demencia: la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia fronto-temporal, la demencia asociada a enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, etc. De todas ellas, la demencia vascular (DV) ocupa el segundo lugar en prevalencia mundial solo detrás de la enfermedad de Alzheimer (1). Está caracterizada por eventos vasculares adversos que dañan el tejido cerebral, causando finalmente un deterioro cognitivo. Puede estar provocada por un accidente cerebrovascular único o por alteraciones en múltiples vasos sanguíneos cerebrales que hacen disminuir la circulación y por tanto el aporte de oxígeno a las neuronas. Diversos factores están implicados en la disfunción vascular a nivel cerebral: edad avanzada, obesidad, diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, fibrilación atrial, etc. (2). Hoy en día, cada vez cobra más importancia el conocimiento de los mecanismos moleculares que predisponen al daño cerebrovascular. Por una parte, existen causas monogénicas en las que mutaciones de un solo gen concreto se asocian con un fenotipo de instauración temprana de enfermedad cerebrovascular: Por ejemplo, mutaciones en el gen NOTCH3 están asociadas con CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), HTRA1 con CARASIL (arteriopatía cerebral autosómica recesiva

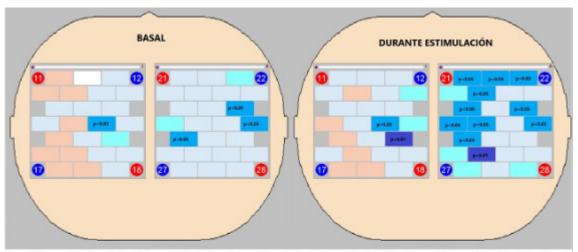
con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), COL4A1/COL4A2 con arteriopatía de pequeño vaso y hemorragia cerebral, TREX1 con vasculopatía cerebro-retinal y GLA con enfermedad de Fabry. Por otra parte, recientemente se han identificado multiples alelos de riesgo asociados a enfermedad isquémica microvascular. Polimorfismos en los genes CLDN1, APOE, PON1, TSPAN2, PITX2, ZFHX3, ADAMTS2, RIM29, LSLR, SMARCA4, PTPRF, FGA, FOXF2, CDK6, TWIST1, MMP12, WNT2B, NEDD4, ZFHX3, CLDN17, ATG7, KNG1, CACNB2, HDAC9, ALDH2, AGT, ACE, PCSK9 y MTHFR están significativamente asociados a problemas cerebrovasculares severos (3, 4).

gen AGT, que presenta polimorfismos relacionados con alteraciones vasculares a nivel cerebral, codifica la proteína precursora del angiotensinógeno. Esta proteína está implicada en el mantenimiento de la presión sanguínea y de los fluidos corporales. Además, interviene en la patogénesis de la hipertensión esencial y la preeclampsia. Ciertas variantes de este gen asociadas con la hipertensión son un factor de riesgo para la demencia vascular (5). Estos polimorfismos se encuentran ampliamente representados en nuestra población (6). La identificación de estas variantes potencialmente patogénicas en sujetos vulnerables o sospechosos de sufrir demencia es de gran valor, lo que hace que estén incluidas actualmente en los paneles de análisis genómico de riesgo vascular y demencia realizados en EuroEspes. En un estudio reciente evaluamos el efecto de AGT sobre la función vascular cerebral en pacientes con deterioro cognitivo. Se estudiaron dos variantes del gen (AGT235 y AGT174), asociadas a hipertensión, en una muestra compuesta por pacientes con demencia vascular, usando un tipo de espectrometría especial llamada Topografía

Óptica Digital (TOD). La TOD es capaz de evaluar la función vascular cerebral usando luz cercana al infrarrojo mediante fibra óptica, emitiendo a 695nm y 830nm, y monitorizando los cambios en la oxi- y la deoxi-hemoglobina cortical (7,8). Los hallazgos principales indican que los pacientes portadores en su genoma de las dos variantes de riesgo vascular del gen AGT (y por tanto con un mayor riesgo de sufrir hipertensión) presentan un patrón de oxigenación deficiente respecto a los pacientes no portadores de estas variantes. Se observa mayor afectación del hemisferio derecho, tanto en condiciones basales, como durante un periodo de activación cerebral (Fig. 1). Los portadores de las dos variantes de riesgo presentan menor concentración

de oxi-hemoglobina en la mayor parte de los canales. Este déficit es más evidente durante la estimulación y sobre todo en el hemisferio derecho (Fig. 2). Nuestros resultados indican que, a mayor predisposición genética para sufrir hipertensión, mayor daño cerebral se observa en pacientes con DV. Esto sugiere que el gen AGT constituye un biomarcador para la DV. La identificación de las variantes de riesgo a edades tempranas puede ser clave para la instauración de medidas profilácticas eficaces de forma preventiva y así disminuir la probabilidad de sufrir deterioro cognitivo en edad avanzada en estos sujetos genéticamente predispuestos a sufrir demencia vascular.





Topografía comparativa de portadores Vs. no portadores de las variantes de riesgo AGT en (a) situación basal y (b) durante un periodo de estimulación auditiva. Los portadores presentan menor concentración de Oxí-Hemoglobina (O-Hb) en la mayor parte de los canales de medida (color azul). En color azul oscuro se representan los canales cuya diferencia es estadísticamente significativa (p<0.05). Los canales en azul más oscuro se corresponden a aquellos de mayor significación (p<0.01). Es evidente el déficit de oxigenación cerebral de los portadores respecto a los no portadores, sobre todo a nivel del hemisferio derecho y durante el periodo de estimulación.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Cacabelos R, Torrellas C, Carrera I, Cacabelos P, Corzo L, Fernández-Novoa L, Tellado I, Carril JC, Aliev G. Novel Therapeutic Strategies for Dementia. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2016;15(2):141-241. doi: 10.2174/1871527315666160202121548. PMID: 26831267.
- 2. Morovic S, Budincevic H, Govori V, Demarin V. Possibilities of Dementia Prevention It is Never Too Early to Start. J Med Life. 2019 Oct-Dec;12(4):332-337. doi: 10.25122/jml-2019-0088. PMID: 32025250; PMCID: PMC6993301.
- Romay MC, Toro C, Iruela-Arispe ML. Emerging molecular mechanisms of vascular dementia. Curr Opin Hematol. 2019 May;26(3):199-206. doi: 10.1097/MOH.000000000000502. PMID: 30883434; PMCID: PMC6986812.
- 4. Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Corzo L, Amado L, Pichel V, Lombardi V, Kubota Y. Phenotypic profiles and functional genomics in Alzheimer's disease and in dementia with a vascular component. Neurol Res. 2004 Jul;26(5):459-80. doi: 10.1179/016164104225017677. PMID: 15265264.
- 5. Carril JC, Cacabelos R. Genetic Risk Factors in Cerebrovascular Disorders and Cognitive Deterioration. Curr Genomics. 2017 Oct;18(5):416-429. doi: 10.2174/1389202918666170 426165226. PMID: 29081697; PMCID: PMC5635647.
- 6. Tejjido Ó, Carril JC, Cacabelos R. Population-based Study of Risk Polymorphisms Associated with Vascular Disorders and Dementia. Curr Genomics. 2017 Oct;18(5):430-441. doi: 10.21 74/1389202918666170608093833. PMID: 29081698; PMCID: PMC5635648.
- 7. Tellado, I. Topografía Óptica Digital: El estudio del cerebro mediante luz. GEN-T. 2008 Enero; 2:46-8.
- 8. Tellado, I. Topografía Óptica Digital. Alta tecnología para el estudio del cerebro humano. Boletín Médico EuroEspes Health.Septiembre 2022; 28:51-57.

## 0

### ACTUALIDAD COVID-19



LA SOPA DE VARIANTES COVID ESTÁ HACIENDO QUE LAS OLEADAS DE INVIERNO SEAN DIFÍCILES DE PREDECIR: LOS DESCENDIENTES DE ÓMICRON ESTÁN PROLIFERANDO EN TODO EL MUNDO, Y LAS MISMAS MUTACIONES ESTÁN SURGIENDO UNA Y OTRA VEZ

Algunos lo llaman un enjambre de variantes, otros se refieren a él como sopa de variantes. Como quiera que se llame, la cosecha actual de ramificaciones que esquivan la inmunidad de la variante Ómicron del SARS-CoV-2 no tiene precedentes en su diversidad. Esta complejidad hace que sea más difícil predecir las próximas olas de infección. Incluso podría conducir a una "doble ola" en algunos lugares, ya que primero una variante y luego otra superan a una población. Pero en medio del caos, están surgiendo patrones. El enjambre ha ayudado a los científicos a identificar un puñado de mutaciones que evaden la inmunidad y que impulsan la propagación de una variante.

A nivel mundial, han surgido algunas variantes de peso pesado, que producen diferentes resultados en diferentes regiones, al menos, hasta ahora. En Europa, América del Norte y África, la prevalencia de ramificaciones de Ómicron en la familia BQ.1 está aumentando rápidamente, incluso cuando los casos generales parecen disminuir. En países asiáticos como Singapur, Bangladesh e India, un linaje llamado XBB ya ha desencadenado nuevas olas de infección.

Las variantes que han impulsado las olas pasadas, como Alpha y Delta, surgieron de distintas ramas del árbol genealógico del SARS-CoV-2. Pero desde que Ómicron surgió a fines de 2021, ha generado una serie de subvariantes, incluidas BA.2 y BA.5, que han provocado olas globales de infección. Muchos países pusieron sus oleadas lideradas por BA.5 en el espejo retrovisor a mediados de 2022, pero la mayoría de los científicos pensaron que era solo cuestión de tiempo antes de que otro sublinaje pasara a primer plano.

Durante los últimos meses, los rastreadores de variantes han estado revisando los datos globales

de secuenciación del SARS-CoV-2 para identificar candidatos. Pero en lugar de uno o dos linajes de rápido crecimiento, han identificado más de una docena para observar.

Los miembros del enjambre provienen de varias partes del árbol genealógico de Ómicron. Pero su aumento parece deberse a un puñado de mutaciones genéticas compartidas, la mayoría de las cuales conducen a cambios de aminoácidos en una porción de la proteína de pico viral llamada "dominio de unión al receptor" (RBD). Esta parte de la proteína es necesaria para infectar las células, y es el objetivo de los anticuerpos que entregan una potente respuesta inmune.

Las mutaciones RBD ayudan al virus a evadir los anticuerpos "neutralizantes" que bloquean la infección que fueron desencadenados por las vacunas COVID-19 y la infección con ramas anteriores de Ómicron, incluidas BA.2 y BA.5.

Cuantos más de estos cambios RBD posee una variante, más rápido parece crecer, medido por el número de secuencias reportadas a las bases de datos globales. Por ejemplo, las variantes, como BQ.1, con cinco cambios clave RBD (en relación con BA.2) parecen estar creciendo en número a un ritmo más lento que las variantes con seis cambios. Un descendiente de BQ.1 llamado BQ.1.1 tiene seis de estos cambios, y está aumentando rápidamente en Europa, América del Norte y otros lugares. Un séptimo cambio RBD parece conducir a un crecimiento aún más rápido (aunque los científicos advierten que las estimaciones son aproximadas, particularmente cuando el número de secuencias registradas es pequeño). La principal variante de 'nivel 7' que los científicos están rastreando es XBB. El sublinaje es un híbrido, o recombinante, de dos sublinajes Ómicron, ambos descendientes de BA.2. Del enjambre, BQ.1.1 y XBB parecen estar subiendo a la cima. La familia BQ.1 ya es dominante en Francia y es probable que impulse olas de infección en Europa y América del Norte a medida que estas regiones entren en invierno. También es un ingrediente común de la sopa de variantes en Sudáfrica, Nigeria y otras partes de África. XBB, por el contrario, parece probable que domine las infecciones en Asia, donde recientemente impulsó

una ola de infecciones en Singapur.

Los investigadores también están monitorizando países donde BQ.1.1 y XBB están cocirculando, para ver cuál se propaga más rápido. En Australia, hay algunas señales tempranas de que XBB está ganando ventaja. Esto también parece estar sucediendo en la India.

La ventaja de XBB sobre la familia BQ.1 podría deberse en parte a cambios fuera del RBD de pico. La variante también tiene mutaciones en parte del genoma que codifica una región de la proteína espiga llamada dominio N-terminal (NTD). Nuestro sistema inmunológico también se dirige a esta porción de pico con anticuerpos neutralizantes, y las personas que se han recuperado de las infecciones BA.2 y BA.5 montan respuestas inmunes especialmente fuertes a la NTD.

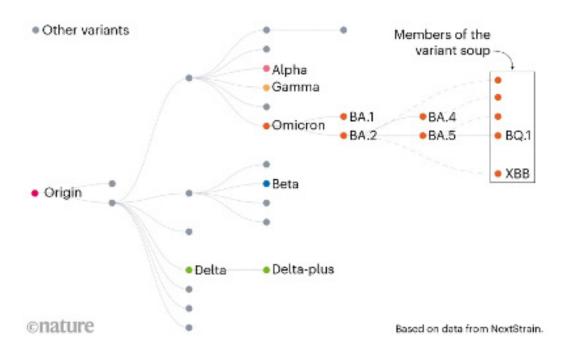
La capacidad de XBB para esquivar los anticuerpos dirigidos a la NTD podría permitirle infectar a

personas que eran inmunes a BQ.1 y sus parientes, pero BQ.1 está recogiendo mutaciones NTD locamente rápido. Es posible que BQ.1.1 cause un aumento en los casos, solo para que XBB lo supere en algunos lugares. Si resulta que XBB va a dominar globalmente al final, podríamos ver algún tipo de doble ola en Europa y América del Norte. Un determinante clave será la medida en que la infección con linajes BQ.1 protege contra XBB. Si uno está infectado con BQ.1, podría tener cierta protección contra XBB.

Ya sea impulsado por XBB, BQ.1.1 u otro miembro del enjambre, las grandes olas de infección pueden perturbar a la sociedad, e incluso las infecciones leves pueden provocar efectos duraderos en la salud. Pero los investigadores están vigilando especialmente de cerca si las próximas olas conducen a un alto número de hospitalizaciones y

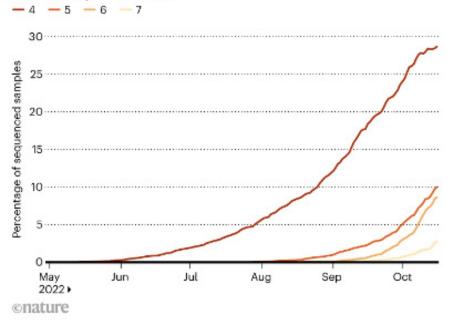
#### GROWING FAMILY

Omicron sublineages come from a single part of the SARS-CoV-2 family tree, unlike earlier variants of concern such as Alpha and Delta.

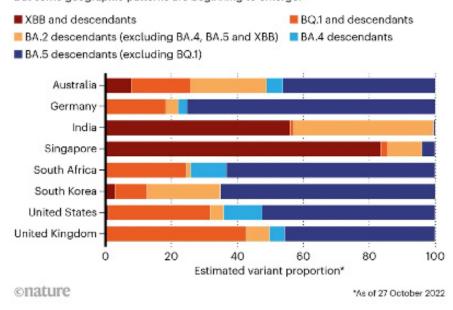


The success of various SARS-CoV-2 sublineages is due to a handful of key changes to the receptor binding domain (RBD) in the viral spike protein. The more of these mutations a variant has, the quicker it seems to grow.

#### Number of key RBD mutations



A menagerie of Omicron sublineages is spreading globally, but some geographic patterns are beginning to emerge.



Nature 611, 213-214 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03445-6

Cao, Y. et al. Preprint at bioRxiv https://doi. org/10.1101/2022.09.15.507787 (2022).

#### MÚLTIPLES VÍAS PARA LA RESISTENCIA DEL **SARS-COV-2 AL NIRMATRELVIR**

Nirmatrelvir, un antiviral oral dirigido a la proteasa 3CL del SARS-CoV-2, ha demostrado ser clínicamente útil contra COVID-19. Sin embargo, como el SARS-CoV-2 ha evolucionado para volverse resistente a otras modalidades terapéuticas, existe la preocupación de que lo mismo pueda ocurrir con nirmatrelvir.

Sho Iketani y colegas del Aaron Diamond AIDS Research Center, en el Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, en Nueva York, examinaron esta posibilidad mediante el paso in vitro del SARS-CoV-2 en nirmatrelvir utilizando dos enfoques independientes, incluido uno agran escala. De hecho, los virus altamente resistentes surgieron de ambos, y sus secuencias revelaron una multitud de mutaciones de proteasa 3CL. En el experimento realizado con muchas réplicas, se seleccionaron 53 linajes virales independientes con mutaciones observadas en 23 residuos diferentes de la enzima. Sin embargo, se prefirieron varias vías mutacionales comunes a la resistencia al nirmatrelvir, y la mayoría de los virus descienden de T211, P252L o T3041 como mutaciones precursoras. La construcción y el análisis de 13 clones recombinantes de SARS-CoV-2 mostraron que estas mutaciones solo mediaban resistencia de bajo nivel, mientras que una mayor resistencia requería la acumulación de mutaciones adicionales. La mutación E166V confirió la resistencia más fuerte (~ 100 veces), pero esta mutación resultó en una pérdida de aptitud replicativa viral que fue restaurada por cambios compensatorios como L50F y T211. Estos hallazgos indican que la resistencia del SARS-CoV-2 al nirmatrelvir surge fácilmente a través de múltiples vías in vitro, y las mutaciones específicas observadas forman una base sólida desde la cual estudiar el mecanismo de resistencia en detalle e informar el diseño de inhibidores de la proteasa de próxima generación.

> Iketani, S., Mohri, H., Culbertson, B. et al. Multiple pathways for SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05514-2

#### **REFLEXIONES POST-COVID**

A pesar de los notables avances científicos y médicos, factores políticos, socioeconómicos y de comportamiento más amplios siguen socavando la respuesta a la pandemia de COVID-19. Un equipo liderado por Jeffrey V. Lazarus del Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal) y de la Faculty of Medicine and Health Sciences, de la University of Barcelona, en España, y de la City University of New York Graduate School of Public Health and Health Policy (CUNY SPH), de Nueva York, convocaron, como parte de este estudio Delphi, a un panel diverso y multidisciplinario de 386 expertos académicos, de salud, organizaciones no gubernamentales, gubernamentales y otros expertos en respuesta a COVID-19 de 112 países y territorios para recomendar acciones específicas para poner fin a esta amenaza global persistente para la salud pública. El panel desarrolló un conjunto de 41 declaraciones de consenso y 57 recomendaciones a gobiernos, sistemas de salud, industria y otras partes interesadas clave en seis dominios: comunicación; sistemas de salud; vacunación; prevención; tratamiento y atención; y desigualdades. A raíz de casi tres años de respuestas mundiales y nacionales fragmentadas, es instructivo observar que tres de las recomendaciones mejor clasificadas piden la adopción de enfoques para toda la sociedad y todo el gobierno, al tiempo que se mantienen medidas de prevención comprobadas utilizando un enfoque de vacunas plus que emplea una serie de medidas de salud pública y apoyo financiero para complementar la vacunación. Otras recomendaciones con al menos un 99% de acuerdo combinado aconsejan a los gobiernos y otras partes interesadas mejorar la comunicación, reconstruir la confianza pública e involucrar a las comunidades en la gestión de las respuestas a la pandemia. Los hallazgos del estudio, que han sido respaldados por 184 organizaciones a nivel mundial, incluyen puntos de acuerdo unánime, así como seis recomendaciones con un >5% de desacuerdo, que proporcionan acciones de política social y de salud para abordar las deficiencias en la respuesta a la pandemia y ayudar a poner fin a esta amenaza para la salud pública.

Lazarus, J.V., Romero, D., Kopka, C.J. et al. A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat. Nature 611, 332-345 (2022). https://doi. org/10.1038/s41586-022-05398-2.

#### LOS ALELOS APOE-2 Y APOE-4 TAMBIÉN SON DELETÉREOS PARA LA INFECCIÓN Y SUPERVIVENCIA POR COVID

Los resultados clínicos de la infección por síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) son muy heterogéneos, y van desde la infección asintomática hasta la enfermedad letal por coronavirus 2019 (COVID-19). Los factores subyacentes a esta heterogeneidad siguen sin comprenderse lo suficiente. Los estudios de asociación genética han sugerido que las variantes genéticas contribuyen a la heterogeneidad de los resultados de COVID-19, pero los posibles mecanismos causales subvacentes no se comprenden lo suficiente. Las variantes comunes del gen de la apolipoproteína E (APOE), homocigotas en aproximadamente el 3% de la población mundial y asociadas con la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis y la inmunidad antitumoral, afectan el resultado de COVID-19 en un modelo de ratón que recapitula una mayor susceptibilidad conferida por el sexo masculino y la edad avanzada. Los ratones portadores de la variante APOE2 o APOE4 exhibieron una rápida progresión de la enfermedad y resultados de supervivencia deficientes en relación con los ratones con el alelo APOE3 más prevalente. Los ratones APOE2 y APOE4 exhibieron un aumento de las cargas virales, así como respuestas inmunes adaptativas suprimidas temprano después de la infección. Los ensayos in vitro demostraron un aumento de la infección en presencia de APOE2 y APOE4 en relación con APOE3, lo que indica que los resultados diferenciales están mediados por los efectos diferenciales de las variantes de APOE tanto en la infección viral como en la inmunidad antiviral. De acuerdo con estos hallazgos in vivo en ratones, estos resultados también muestran que el genotipo APOE se asocia con la supervivencia en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en el Biobanco del Reino Unido. El genotipo APOE explica parcialmente la heterogeneidad de los resultados de COVID-19 y justifica estudios prospectivos para evaluar el genotipado de APOE como un medio para identificar a los pacientes con alto riesgo de resultados adversos.

Ostendorf, B.N., Patel, M.A., Bilanovic, J. et al. Common human genetic variants of APOE impact murine COVID-19 mortality. Nature 611, 346-351 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05344-2.

#### **CONFLICTOS FAMILIARES EN CONFINAMIENTO POR COVID**

Lidiar con un confinamiento por COVID-19 puede tener efectos negativos en los niños, pero al mismo tiempo puede facilitar el vínculo entre padres e hijos. El estrés percibido puede influir en la dirección de estos efectos. Utilizando un diseño de gemelo longitudinal.

Michelle Achterberg y colegas del Department of Psychology, Education and Child studies, de la Erasmus School of Social and Behavioral Sciences, en la Erasmus University de Rotterdam, y en la Faculty of Behavioral and Social Sciences, Leiden Consortium Individual Development, de la Universidad de Leiden, en los Países Bajos, investigaron cómo el estrés percibido influyó en los cambios inducidos por el confinamiento en el bienestar de padres e hijos. Un total de 106 padres y 151 niños (de 10 a 13 años) completaron cuestionarios durante el confinamiento y los datos se combinaron con datos de años anteriores. Se vio un aumento significativo en los sentimientos negativos de los padres (ansiedad, depresión, hostilidad y sensibilidad interpersonal). Las medidas longitudinales del niño mostraron una disminución gradual en el comportamiento de internalización y externalización, que parecía desacelerado por el confinamiento por COVID-19. Los cambios en los sentimientos negativos de los padres y el comportamiento de externalización de los niños fueron mediados por el estrés percibido: las puntuaciones más altas antes del confinamiento se relacionaron con más estrés durante el encierro, que a su vez se asoció con un aumento en los sentimientos negativos de los padres y el comportamiento exteriorizante de los niños. El estrés percibido en padres e hijos se asoció con estrategias de afrontamiento negativas. Además, los niveles de estrés de los niños fueron influenciados por la reactividad excesiva previa y actual de los padres. Estos resultados sugieren que los niños en familias con estrategias de afrontamiento negativas y (un historial de) reactividad excesiva de los padres podrían estar en riesgo de consecuencias negativas del encierro.

Achterberg, M., Dobbelaar, S., Boer, O.D. et al. Perceived stress as mediator for longitudinal effects of the COVID-19 lockdown on wellbeing of parents and children. Sci Rep 11, 2971 (2021). https://doi. org/10.1038/s41598-021-81720-8.

#### CONDUCTAS SOCIALES E INFLUENCIA DE LOS MENSAJES EN LA PREVENCIÓN DE COVID

Los comportamientos de prevención de COVID-19 pueden verse como egoístas o prosociales. Usando muestras estadounidenses de MTurk y Prolific (total n=6850), Jillian J. Jordan y colegas de la Harvard Business School de Boston, investigaron qué encuadre es más efectivo, y la motivación es más fuerte, para fomentar las intenciones de comportamiento de prevención. Se evaluaron los mensajes que enfatizaban los beneficios personales, públicos o personales y públicos de la prevención. En los estudios iniciales (realizados del 14 al 16 de marzo de 2020), el tratamiento público fue más efectivo que el tratamiento personal y no menos efectivo que el tratamiento personal + público. En estudios adicionales (realizados del 17 al 30 de abril de 2020), los tres tratamientos fueron igualmente efectivos. En todos estos estudios, la amenaza pública percibida del coronavirus también se asoció más fuertemente con las intenciones de prevención que la amenaza personal percibida. Además, las personas que se comportaron prosocialmente en juegos económicos incentivados años antes de la pandemia tenían mayores intenciones de prevención. Finalmente, en un experimento de campo (realizado del 21 al 23 de diciembre de 2020), utilizaron tres estrategias de mensajería para motivar las suscripciones a aplicaciones de rastreo de contactos (n=152 556). El diseño de este experimento impide una fuerte inferencia causal; sin embargo, los resultados proporcionan evidencia sugestiva de que el tratamiento Personal + Público puede haber sido más efectivo que el tratamiento Personal o Público. Estos resultados resaltan la importancia de los motivos prosociales para la prevención de COVID-19.

> Jordan, J.J., Yoeli, E. & Rand, D.G. Don't get it or don't spread it: comparing self-interested versus prosocial motivations for COVID-19 prevention behaviors. Sci Rep 11, 20222 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-97617-5

#### EFECTO DE COVID EN EL BIENESTAR DE LOS **ADULTOS MAYORES**

El COVID-19 se cobró un alto precio en los adultos mayores. En Bélgica, a finales de agosto, el 93% de las muertes por COVID-19 tenían 65 años o más. Se observaron tendencias similares en otros países. Como consecuencia, los adultos mayores fueron identificados como un grupo en riesgo, y se les impusieron estrictas restricciones gubernamentales. Esto ha causado preocupaciones sobre su salud mental. Utilizando una encuesta online, un estudio estableció el impacto de la pandemia de COVID-19 en adultos de 65 años o más, y qué factores moderan este impacto. Los participantes informaron de una disminución significativa en el nivel de actividad, la calidad del sueño y el bienestar durante la pandemia de COVID-19. La depresión estuvo fuertemente relacionada con las disminuciones reportadas en el nivel de actividad, la calidad del sueño, el bienestar y el funcionamiento cognitivo. Este estudio muestra que la pandemia de COVID-19 tuvo un impacto severo en la salud mental de los adultos mayores. Esto implica que este grupo en riesgo requiere atención de los gobiernos y la atención médica.

> De Pue, S., Gillebert, C., Dierckx, E. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on wellbeing and cognitive functioning of older adults. Sci Rep 11, 4636 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-84127-7.

#### SE DICE QUE EL ACAPARAMIENTO DE VACUNAS COVID PODRÍA HABER COSTADO MÁS DE UN MILLÓN DE VIDAS

Más de un millón de vidas podrían haberse salvado si las vacunas contra la COVID-19 se hubieran compartido de manera más equitativa con los países de bajos ingresos en 2021, según modelos matemáticos que incorporan datos de 152 países. El impacto del intercambio de vacunas habría sido aún mayor si la distribución de más vacunas a los países más pobres hubiera ocurrido junto con los países más ricos manteniendo otras medidas de mitigación, como limitar las reuniones y el uso de mascarillas, durante más tiempo. En ese caso, sugieren los modelos, se podrían haber salvado hasta 3.8 millones de vidas.

Se ha asumido ampliamente que la distribución desigual de vacunas condujo a la pérdida innecesaria de vidas. Pero tener una estimación del tamaño de esa pérdida podría ayudar en la planificación de futuras epidemias, según Oliver Watson, epidemiólogo de enfermedades infecciosas del Imperial College de Londres.

A finales del año pasado, casi la mitad de la población mundial había recibido dos dosis de una vacuna contra la COVID-19. Pero esas vacunas no se distribuyeron de manera equitativa: las tasas de vacunación fueron del 75% en los países de altos ingresos, pero menos del 2% en algunos países de bajos ingresos. Los países ricos terminaron el año con excedentes de vacunas y planes para vacunar a los niños pequeños, que tienen un riesgo relativamente bajo de enfermedad grave. Mientras tanto, muchos países más pobres todavía no tenían suficiente suministro para vacunar a las personas con mayor riesgo de muerte por COVID-19.

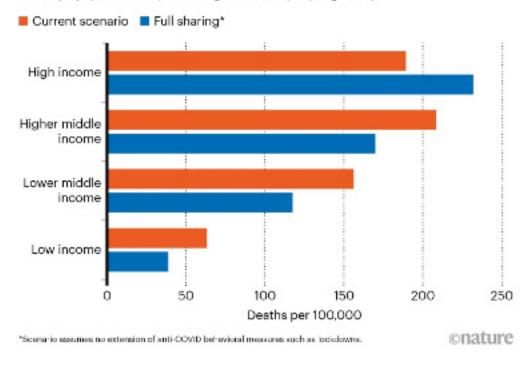
El epidemiólogo matemático Sam Moore y sus colegas de la Universidad de Warwick en Coventry, Reino Unido, utilizaron datos sobre el exceso de mortalidad y la disponibilidad de vacunas para modelar lo que habría sucedido si las vacunas se hubieran distribuido de acuerdo con la necesidad en lugar de la riqueza. Consideraron el impacto de la vacunación tanto en la propagación del SARS-CoV-2 como en la gravedad de COVID-19. El equipo descubrió que, suponiendo que no hubiera otras políticas que redujeran el contacto físico, una cobertura de vacunación más equitativa podría haber evitado 1.3 millones de muertes en todo el mundo. Se habrían evitado más del doble de

muertes si los países de mayores ingresos también se hubieran limitado a otras medidas para reducir la transmisión. Los resultados encajan bien con un estudio previo realizado por Watson y sus colegas, que utilizó una técnica de modelado similar pero con datos diferentes. Ese estudio encontró que alrededor del 45% de las muertes por COVID-19 en países de bajos ingresos podrían haberse evitado si los países hubieran alcanzado una cobertura de vacunación del 20% para finales de 2021, un objetivo establecido por la campaña mundial de intercambio de vacunas COVAX.

Los formuladores de políticas podrían recurrir a estudios como estos para sentar las bases para mejores respuestas a la próxima pandemia. Aunque podría no ser realista esperar que los países regalen suministros de vacunas antes de vacunar a sus propios ciudadanos, los gobiernos podrían encontrar un término medio.

#### **VACCINE INEQUITY'S GRIM TOLL**

A modelling study suggests that if COVID-19 vaccines had been fully shared, death rates would have been lower in low- and middle-income nations than they actually were, given the uneven global distribution of vaccines. The study defines full sharing as either vaccinating the same proportion of each country's population or prioritizing the oldest people globally.



Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03529-3

Moore, S., Hill, E. M., Dyson, L., Tildesley, M. J. & Keeling, M. J. Nature Med. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02064-y (2022).

Watson, O. J. et al. Lancet Infect. Dis. https://doi. org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6 (2022).

#### ¿UN SPRAY NASAL CONTRA COVID?

¿Podría un aerosol nasal al día mantener alejado al COVID? Los científicos están trabajando en aerosoles nasales de acción rápida para bloquear las infecciones por coronavirus, pero formular los aerosoles es un desafío.

El spray desarrollado por el equipo de **Moscona** es uno de una serie de aerosoles nasales propuestos para prevenir la infección por SARS-CoV-2. Los aerosoles serían de acción rápida y se aplicarían con frecuencia, tal vez una o dos veces al día, en el sitio donde el virus se afianza por primera vez: el revestimiento nasal y la garganta. A diferencia de las vacunas, que entrenan al sistema inmunológico del receptor para construir una protección duradera, los aerosoles son compuestos de corta duración que bloquearían directamente la capacidad del virus para ingresar a las células. Múltiples equipos de investigación han demostrado que tales aerosoles son efectivos para prevenir la infección por SARS-CoV-2 en animales.

La cuarta dosis de la vacuna COVID ofrece solo un ligero impulso contra la infección por Ómicron. Si son efectivos en humanos, estos compuestos serían una adición bienvenida al arsenal limitado que los investigadores han desarrollado contra el virus. Las vacunas protegen contra el COVID-19 grave, pero son menos hábiles para prevenir la infección, y los antivirales actuales tratan la infección en lugar de prevenirla. Los aerosoles podrían ofrecer a las personas otra forma de evitar la infección además de, o en lugar de, usar una máscara facial, especialmente en entornos de alto riesgo como hospitales y restaurantes.

A pesar de su promesa, estos aerosoles tienen un largo camino por recorrer: la financiación y el interés de las empresas farmacéuticas para los ensayos en humanos ha sido limitado, en parte porque los ensayos para determinar la eficacia de los profilácticos son grandes y costosos. Y los aerosoles deben lograr la difícil tarea de recubrir cualquier superficie a la que se adhiera un virus, porque una vez que las partículas virales ingresan incluso a unas pocas células, una infección a gran escala puede progresar rápidamente.

El esfuerzo por desarrollar tratamientos profilácticos contra los virus es muy anterior a COVID-19. Dicha investigación ha dado sus frutos con una variedad de medicamentos que se toman por vía

oral, incluido el oseltamivir (Tamiflu), que protege contra la infección por influenza, y el tenofovir-emtricitabina, que previene la infección por VIH. Pero no hay aerosoles nasales profilácticos, excepto First Defense, que está diseñado para actuar como una barrera física contra las partículas del virus del resfriado común.

Los aerosoles profilácticos tienen un trabajo más simple que los antivirales convencionales, como Paxlovid, que se usan en los primeros días de una infección: evitar que una sola partícula de virus infecte una célula es mucho más fácil que contrarrestar los efectos de millones de partículas virales días después de la infección.

Los investigadores han estado probando muchos tipos de compuestos en aerosoles nasales para frustrar la infección por SARS-CoV-2. Entre ellos se encuentran pequeñas moléculas similares a anticuerpos llamadas nanocuerpos, que desarman el virus anidando en los rincones y grietas de las proteínas virales; cadenas cortas de aminoácidos llamados péptidos; y pequeñas moléculas que imitan proteínas. El profiláctico desarrollado por Moscona y sus colegas, por ejemplo, es un péptido que enqulle la maquinaria del virus para fusionarse con una célula huésped. Esto evita que el virus entregue su carga genética en la célula, bloqueando así la infección. Para probar su péptido, Moscona y sus colegas lo administraron en las narices de hurones una vez al día durante dos días y alojaron a los animales tratados con otro hurón que estaba infectado con SARS-CoV-2. Ninguno de los seis hurones que recibieron el péptido se infectó con el virus, mientras que los seis hurones que recibieron una dosis de placebo sí lo hicieron. Antes de probar el péptido en humanos, Moscona quiere replicar estos resultados en otro modelo animal, como ratones.

Otro compuesto de aerosol nasal, desarrollado por **Richard Leduc**, farmacólogo molecular de la Universidad de Sherbrooke en Canadá, y sus colegas es una pequeña molécula que inhibe una enzima huésped que necesitan las partículas virales para fusionarse con una célula diana. Leduc y sus colegas encontraron que los ratones que recibieron dosis nasales del compuesto se infectaron con el coronavirus, pero tenían mucho menos virus en sus pulmones que los ratones que recibieron solo solución salina. Leduc y sus colegas están trabajando para aumentar la efectividad del péptido haciéndolo más estable y selectivo antes

de pasar a probarlo en humanos. Tanto Leduc como Moscona están trabajando con empresas para llevar sus productos al mercado.

Incluso si los investigadores encuentran un compuesto antiviral que se puede administrar como un aerosol nasal y previene las infecciones por coronavirus en humanos, aún enfrentan el desafío de garantizar que el compuesto permanezca en el revestimiento nasal el tiempo suficiente para ser consistentemente efectivo.

Los investigadores podrían contrarrestar esto diseñando los aerosoles para volver a aplicarlos con más frecuencia, pero cuanto más a menudo las personas tienen que tomar un medicamento, menos probabilidades tienen de adherirse al régimen. Y aunque la mayor parte de las infecciones por SARS-CoV-2 comienzan en la nariz, podría ser necesario que un profiláctico cubra la boca y la garganta e incluso los pulmones, lo que requeriría la administración a través de un nebulizador. Aún así, tal aerosol sería un avance importante, especialmente en lugares donde pocas personas usan máscaras faciales.



Pequeñas partículas virales (cian) se ven unidas a las células olfativas en la nariz en esta micrografía electrónica conceptual. Las partículas (verdes) del SARS-CoV-2 se adhieren a las células olfativas de la nariz. Crédito: Steve Gschmeissner/Science Photo Library

Nature.doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03341-z

De Vries, R. D. et al. Science 371, 1379-1382 (2021).

Shapira, T. et al. Nature 605, 340-348 (2022).

#### CONTROVERSIA EN TORNO BIOLÓGICOS POR LA MANIPULACIÓN GENÉTICA **DEL SARS-COV-2**

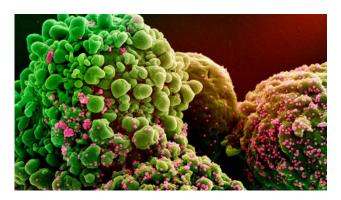
Cuando los investigadores de la Universidad de Boston (BU) en Massachusetts insertaron un gen de la variante Ómicron del SARS-CoV-2 en una cepa del virus desde el comienzo de la pandemia, estaban tratando de entender por qué Ómicron causa una enfermedad leve. Pero los experimentos, descritos en una preimpresión del 14 de octubre, han encendido una controversia candente sobre lo que constituye una investigación verdaderamente arriesgada sobre el SARS-CoV-2, especialmente ahora que gran parte de la población mundial tiene cierta protección inmune contra el virus y hay tratamientos disponibles para COVID-19. La cuestión es si, y cuándo, los investigadores que modifican el SARS-CoV-2 u otros patógenos mortales deben mantener informados a los reguladores y agencias de financiación como los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) sobre su trabajo, incluso si las agencias no financiaron los experimentos en cuestión. Los estudios que hacen que los patógenos sean más transmisibles o virulentos a veces se denominan investigación de "ganancia de función".

Los potenciadores de Ómicron podrían armarnos contra variantes que aún no existen. La controversia provocada por el estudio de BU destaca la falta de claridad que las personas tienen sobre exactamente qué tipo de experimentos tienen beneficios que superan los riesgos, y quién decide cómo se revisa todo. El alboroto sobre la investigación de BU comenzó después de que un equipo dirigido por Mohsan Saeed, virólogo de la Facultad de Medicina de la BU, publicara una preimpresión1 en bioRxiv que muestra que las propiedades de la proteína espiga de Ómicron, la parte del virus que le permite infectar células humanas, podrían no explicar la suavidad clínica de los casos de COVID-19 que causa. El equipo de Saeed había creado una nueva cepa de SARS-CoV-2 colocando la proteína espiga del linaje Ómicron BA.1 en la columna vertebral de una cepa viral aislada en los primeros días de la pandemia. A diferencia de BA.1, que generalmente causa una enfermedad leve y no mortal, esta cepa causó una enfermedad grave en ratones diseñados para ser susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. Ocho de los diez ratones expuestos a la cepa murieron o tuvieron que ser asesinados como resultado de la pérdida de peso y otras consecuencias de la infección. Sin embargo, eso no fue tan letal como la cepa ancestral inalterada del

SARS-CoV-2, que mató a los seis ratones que fueron infectados en el estudio.

Esta investigación es valiosa porque sugiere que los factores que hacen que ciertas cepas de SARS-CoV-2 sean mortales podrían estar fuera de la proteína espiga, pero plantea preocupaciones de que tenemos un virus Ómicron que es evasivo para muchos anticuerpos y, sin embargo, es más patógeno que la versión actual de Ómicron.

El trabajo había sido aprobado por un comité de bioseguridad de la UB, así como por una junta de salud pública de la ciudad de Boston, y se llevó a cabo en una instalación de biocontención considerada segura para trabajar con SARS-CoV-2. Pero no está claro si el estudio de BU ha entrado en conflicto con las reglas que rigen la investigación de patógenos de alto riesgo. Según las pautas actuales, cualquier investigación financiada por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS), del cual forma parte el NIH, que pueda "anticiparse razonablemente" para hacer que un patógeno pandémico potencial (PPP) sea más virulento o transmisible debe someterse a una revisión adicional.



Una célula (verde) infectada con la variante Ómicron del SARS-CoV-2 (rosa). Crédito: Biblioteca de fotos de los Institutos Nacionales de Salud / Ciencia

Nature 611, 17-18 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/ d41586-022-03344-w

Chen, D.-Y. et al. Preprint at bioRxiv https://doi. org/10.1101/2022.10.13.512134 (2022).

Iketani, S. et al. Preprint at bioRxiv https://doi. org/10.1101/2022.08.07.499047 (2022).

#### CARACTERIZACIÓN DE AISLADOS DE SARS-**COV-2 ÓMICRON BA.4 Y BA.5 EN ROEDORES**

El sublinaje BA.2 de la variante Ómicron del SARS-CoV-2 se ha vuelto dominante en la mayoría de los países del mundo; sin embargo, la prevalencia de BA.4 y BA.5 está aumentando rápidamente en varias regiones. BA.2 es menos patógeno en modelos animales que las variantes preocupantes (COV) que circulaban anteriormente. Sin embargo, en comparación con BA.2, BA.4 y BA.5 poseen sustituciones adicionales en la proteína espiga, que desempeñan un papel clave en la entrada viral, lo que plantea la preocupación de que la capacidad de replicación y la patogenicidad de BA.4 y BA.5 sean mayores que las de BA.2.

Ryuta Uraki y colaboradores de la Division of Virology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, y de The Research Center for Global Viral Diseases, National Center for Global Health and Medicine Research Institute, en la capital de Japón, evaluaron la capacidad replicativa y la patogenicidad de los aislados BA.4 y BA.5 en hámsters de tipo salvaje, hámsters transgénicos humanos ACE2 (hACE2) y ratones transgénicos hACE2. no observando diferencias obvias entre los aislados BA.2, BA.4 y BA.5 en la capacidad de crecimiento o patogenicidad en modelos de roedores, y menos patogenicidad en comparación con un aislado Delta (linaje B.1.617.2) previamente circulante. Además, los experimentos de competencia in vivo revelaron que BA.5 superó a BA.2 en hámsters, mientras que BA.4 y BA.2 exhibieron una aptitud similar. Estos hallazgos sugieren que los aislados clínicos BA.4 y BA.5 tienen una patogenicidad similar a BA.2 en roedores y que BA.5 posee una aptitud viral superior a la de BA.2.

> Uraki, R., Halfmann, P.J., Iida, S. et al. Characterization of SARS-CoV-2 Ómicron BA.4 and BA.5 isolates in rodents. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05482-7

#### FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS CON LA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD COVID-19

La aparición del nuevo coronavirus en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019 marcó la sincronización del mundo con un reloj peculiar que cuenta los casos infectados y las muertes en lugar de horas y minutos. El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo altamente transmisible (SARS-CoV-2) pandémico y altamente transmisible ha causado una morbilidad y mortalidad considerables y ha cambiado drásticamente nuestra vida cotidiana. A medida que continuamos familiarizándonos con el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a nuestra especie, varias de sus características siquen sorprendiéndonos. Entre ellos se encuentra el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad por coronavirus resultante 2019 (COVID-19), que va desde infecciones asintomáticas o levemente sintomáticas hasta neumonía grave, insuficiencia respiratoria y muerte.

Los datos de las poblaciones de pacientes están comenzando a acumularse sobre factores genéticos humanos que pueden contribuir a la gravedad diversificada de la enfermedad observada. Se han revisado las asociaciones entre variantes genéticas humanas específicas y la gravedad clínica de la enfermedad o la susceptibilidad a la infección que se han informado en la literatura hasta la fecha. Dilucidar los determinantes genéticos de la gravedad de COVID-19 y la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 permitiría la estratificación de los individuos según el riesgo, de modo que aquellos con alto riesgo tendrían prioridad para la inmunización, por ejemplo, si se desarrollan vacunas seguras y efectivas. Nuestra mejor comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes también podría guiar la terapéutica personalizada. Tal conocimiento ya está comenzando a proporcionar pistas que ayudan a explicar, al menos en parte, las observaciones epidemiológicas actuales con respecto al curso de la enfermedad típicamente más grave o benigna en hombres mayores y niños, respectivamente.

Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. Hum Genomics. 2020 Oct 22;14(1):40. doi: 10.1186/ s40246-020-00290-4. PMID: 33092637; PMCID: PMC7578581.

#### CAPACIDAD POTENCIAL DE XNAzimas PARA **DESTRUIR GENOMAS DEL SARS-COV-2**

Las XNAzimas, enzimas artificiales que pueden cortar con precisión moléculas largas de ARN, podrían aprovecharse para desarrollar rápidamente terapias antivirales, según un nuevo estudio que aparece en Nature Communications. Un equipo de la Universidad de Cambridge diseñó XNAzimas de ARN endonucleasa específicas del sitio que se dirigen a diferentes partes del genoma de ARN del SARS-CoV-2. El equipo informa que pudieron diseñar, sintetizar y examinar una serie de XNAzimas de ARN endonucleasa dirigidas a cinco sitios de SARS-CoV-2 en aproximadamente una semana. Tres de estas XNAzimas fueron más activas en condiciones fisiológicas y podrían derribar el genoma de ARN del SARS-CoV-2 tanto in vitro como in vivo, mostrando una prueba de concepto de su enfoque. Los investigadores agregan que el siguiente paso es optimizar la actividad intracelular y la actividad farmacocinética de las XNAzimas.

> Gerber, P.P., Donde, M.J., Matheson, N.J. et al. XNAzymes targeting the SARS-CoV-2 genome inhibit viral infection. Nat Commun 13, 6716 (2022). https://doi.org/10.1038/ s41467-022-34339-w.

## $\bigcirc$

### BREVIALIA

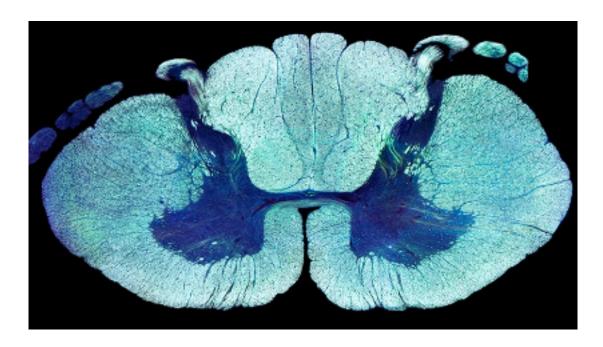


#### LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA PUEDE AYUDAR A LAS PERSONAS PARALIZADAS A CAMINAR DE NUEVO

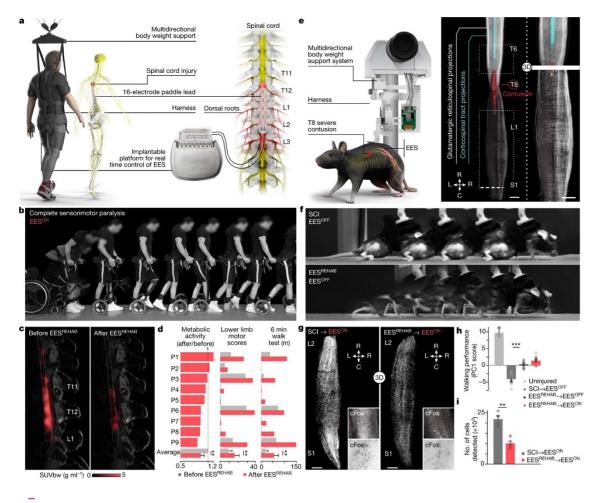
Un mapa detallado de la actividad génica podría allanar el camino para tratamientos más precisos para muchas más personas con lesiones de la médula espinal. Los neurocientíficos han identificado las células nerviosas responsables de ayudar a las personas paralizadas a caminar de nuevo, abriendo la posibilidad de terapias dirigidas que podrían beneficiar a una gama más amplia de personas con lesiones de la médula espinal.

Las lesiones graves de la médula espinal pueden interrumpir la conexión entre el cerebro y las redes de células nerviosas en la parte inferior de la columna vertebral que controlan la marcha. En 2018, el neurocientífico **Grégoire Courtine** del Instituto Federal Suizo de Tecnología en Lausana y sus colegas demostraron que la administración de pulsos eléctricos a esos nervios de la columna vertebral inferior, una técnica conocida como estimulación eléctrica epidural (EES), podría, cuando se combina con un entrenamiento intensivo, hacer que las personas con este tipo de lesión de la médula espinal vuelvan a caminar. Los tres participantes en un ensayo pasaron de tener parálisis motora grave o completa y sensación mínima en las piernas a poder dar pasos por su cuenta, o con un andador o muletas. Otros dos equipos mostraron resultados similares ese mismo año.

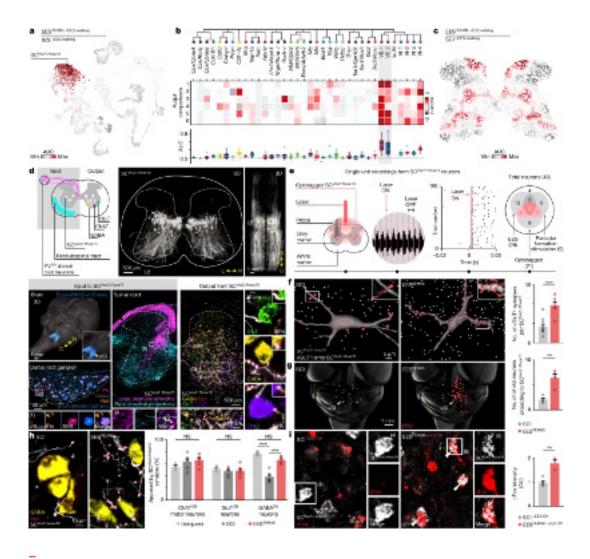
Una lesión de la médula espinal interrumpe las vías desde el cerebro y el tronco encefálico que se proyectan hacia la médula espinal lumbar, lo que lleva a la parálisis. Kathe et al. muestran que la estimulación eléctrica epidural espaciotemporal (EES) de la médula espinal lumbar aplicada durante la neurorrehabilitación (EESREHAB) restaura la marcha en individuos con lesión medular crónica. Esta recuperación implica una reducción de la actividad neuronal en la médula espinal lumbar de los seres humanos durante la marcha. Los autores suizos plantean la hipótesis de que esta reducción inesperada refleja la selección dependiente de la actividad de subpoblaciones neuronales específicas que se vuelven esenciales para que un paciente camine después de una lesión de la médula espinal. Para identificar estas neuronas putativas, modelaron las características tecnológicas y terapéuticas subyacentes a EESREHAB en ratones. Aplicaron secuenciación de ARN y transcriptómica espacial a la médula espinal de estos ratones para trazar un atlas molecular espacialmente resuelto de la recuperación de la parálisis. Luego emplearon el tipo de célula y la priorización espacial para identificar las neuronas involucradas en la recuperación de la marcha. Surgió una sola población de interneuronas excitatorias anidadas dentro de láminas intermedias. Aunque estas neuronas no son necesarias para caminar antes de una lesión medular, demostraron que son esenciales para la recuperación de la marcha con EES después de una lesión medular. El aumento de la actividad de estas neuronas fenocopió la recuperación de la marcha habilitada por EESREHAB, mientras que su ablación impidió la recuperación de la marcha que ocurre espontáneamente después de una lesión moderada de la médula espinal. Por lo tanto, estos autores identificaron una subpoblación neuronal organizadora de la recuperación que es necesaria y suficiente para recuperar la marcha después de la parálisis. Además, esta metodología establece un marco para el uso de la cartografía molecular para identificar las neuronas que producen comportamientos complejos.



Las lesiones de la médula espinal pueden curarse parcialmente mediante la remodelación de ciertas neuronas. Fuente: Steve Gschmeissner/SPL



EESREHAB remodela la médula espinal en humanos y ratones.



Brújula molecular para identificar neuronas organizadoras de recuperación.

Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03605-8

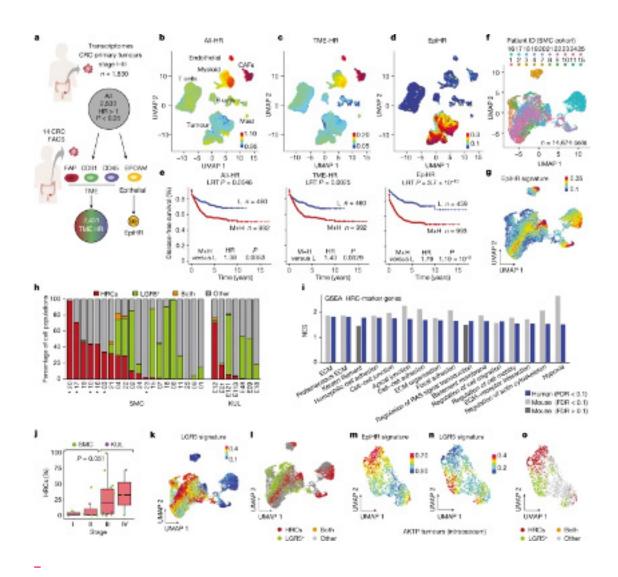
Kathe, C., Skinnider, M.A., Hutson, T.H. et al. The neurons that restore walking after paralysis. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05385-7

#### RECURRENCIA METASTÁTICA EN CÁNCER COLORRECTAL

Alrededor del 30-40% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) sometidos a resección curativa del tumor primario desarrollarán metástasis en los años siquientes. Las terapias para prevenir la recaída de la enfermedad siguen siendo una necesidad médica no satisfecha.

Adrià Cañellas-Socias y colegas del Institute for Research in Biomedicine y del Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), descubrieron la identidad y las características de las células tumorales residuales responsables de la recaída del CCR. Un análisis de transcriptomas unicelulares de muestras de pacientes con CCR reveló que la mayoría de los genes asociados con un mal pronóstico son expresados por una población única de células tumorales que bautizaron con el nombre de células de alta recaída (HRC). Establecieron un modelo de ratón similar al humano de CCR estable a microsatélites que sufre una recaída metastásica después de la resección quirúrgica del tumor primario. Las HRC residuales ocultas en hígados de ratón después de la cirugía primaria de CCR dieron lugar a múltiples tipos de células a lo largo del tiempo, incluidas las células tumorales similares a células madre LGR5+, y causaron enfermedad metastásica manifiesta.

Usando Emp1 (que codifica la proteína 1 de la membrana epitelial) como gen marcador para HRC, rastrearon y eliminaron selectivamente esta población celular. La ablación genética de las células EMP1high previno la recurrencia metastásica y los ratones permanecieron libres de enfermedad después de la cirugía. También encontraron que las micrometástasis ricas en HRC se infiltraron con células T, pero se excluyeron progresivamente del sistema inmunitario durante el crecimiento. El tratamiento con inmunoterapia neoadyuvante eliminó las células metastásicas residuales y evitó que los ratones recidivaran después de la cirugía. Estos hallazgos revelan la dinámica del estado celular de la enfermedad residual en el CCR y anticipan que las terapias dirigidas a los CCR pueden ayudar a evitar la recaída metastásica.

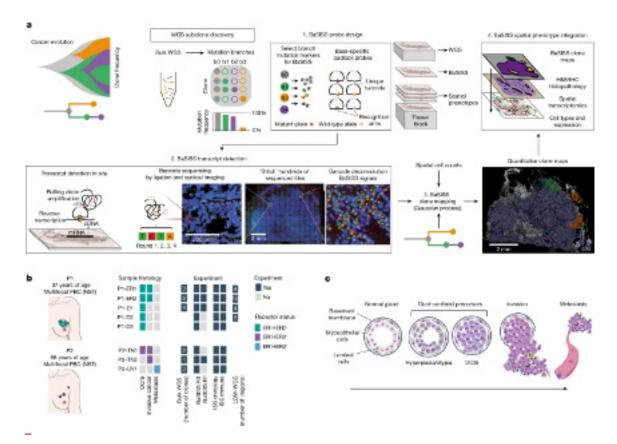


Identificación de células epiteliales de CCR asociadas con mal pronóstico

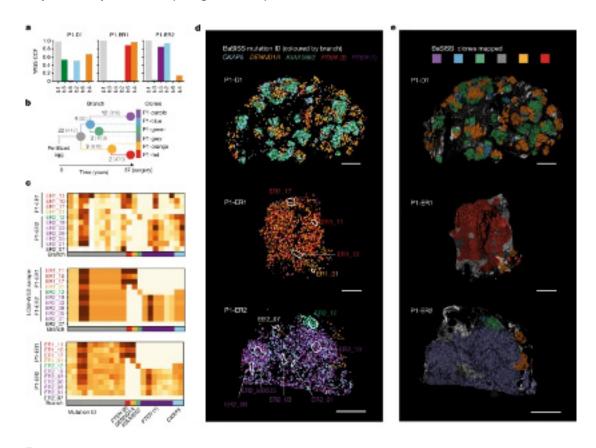
Cañellas-Socias, A., Cortina, C., Hernando-Momblona, X. et al. Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1+ cells. Nature (2022). <a href="https://doi.org/10.1038/s41586-022-05402-9">https://doi.org/10.1038/s41586-022-05402-9</a>.

#### SECUENCIACIÓN GENÓMICA DE CÉLULAS **CANCEROSAS**

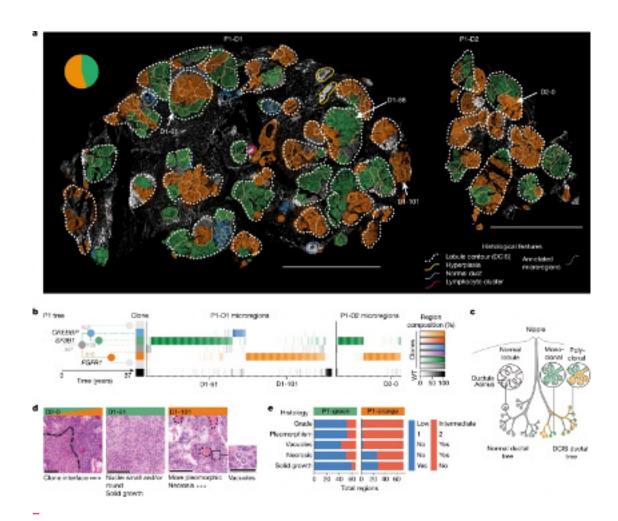
La secuenciación del genoma de los cánceres a menudo revela mosaicos de diferentes subclones presentes en el mismo tumor. Aunque se cree que estos surgen de acuerdo con los principios de la evolución somática, los patrones exactos de crecimiento espacial y los mecanismos subyacentes siguen siendo difíciles de alcanzar. Para abordar esta necesidad, Artem Lomakin y colegas del European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), en Hinxton, del Wellcome Sanger Institute de Hinxton, en Reino Unido, y de la Division of AI in Oncology, en el German Cancer Research Centre DKFZ de Heidelberg, en Alemania, desarrollaron un flujo de trabajo que genera mapas cuantitativos detallados de la composición de subclones genéticos en secciones de tumores completos. Estos proporcionan la base para estudiar los patrones de crecimiento clonal y las características histológicas, microanatomía y composición microambiental de cada clon. El enfoque se basa en la secuenciación del genoma completo, seguida de la secuenciación in situ altamente multiplexada específica de bases, la transcriptómica resuelta de una sola célula y algoritmos dedicados para vincular estas capas. La aplicación del flujo de trabajo de secuenciación in situ específico de base a ocho secciones de tejido de dos cánceres de mama primarios multifocales reveló patrones de crecimiento subclonal intrincados que fueron validados por microdisección. En un caso de carcinoma ductal in situ, las expansiones neoplásicas policionales ocurrieron a escala macroscópica pero segregadas dentro de estructuras microanatómicas. A través de las etapas del carcinoma ductal in situ, el cáncer invasivo y la metástasis de los ganglios linfáticos, se muestra que los territorios subclonales exhiben características transcripcionales e histológicas distintas y microambientes celulares. Estos resultados proporcionan ejemplos de los beneficios que ofrece la genómica espacial para descifrar los mecanismos subyacentes a la evolución del cáncer y la ecología microambiental.



El flujo de trabajo de BaSISS para generar mapas de clones de cáncer



Conversión de señales espaciales BaSISS en mapas de clones

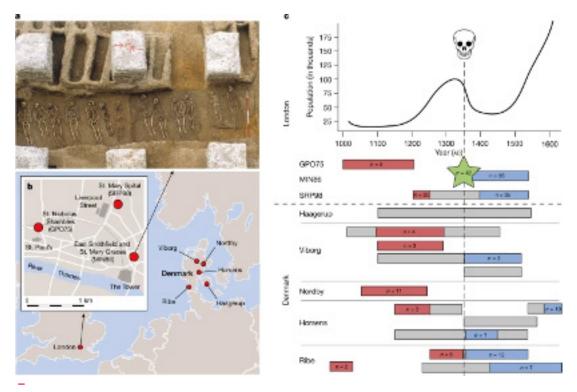


Patrones de crecimiento y asociaciones histológicas de clones de CDIS

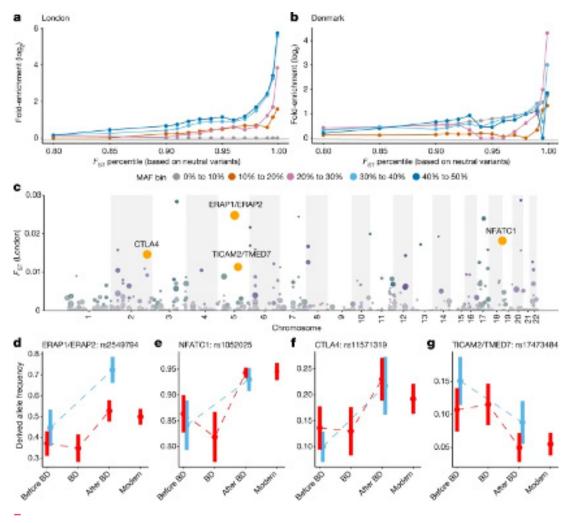
Lomakin, A., Svedlund, J., Strell, C. et al. Spatial genomics maps the structure, nature and evolution of cancer clones. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05425-2.

#### **EVOLUCIÓN INMUNOGENÉTICA ASOCIADA A LA PESTE NEGRA**

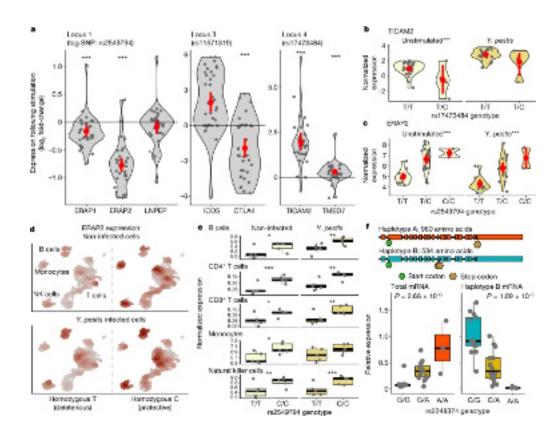
Las enfermedades infecciosas se encuentran entre las presiones selectivas más fuertes que impulsan la evolución humana. Esto incluye el evento de mortalidad más grande en la historia registrada, el primer brote de la segunda pandemia de peste, comúnmente llamada Peste Negra, que fue causada por la bacteria Yersinia pestis. Esta pandemia devastó Afro-Eurasia, matando hasta el 30-50% de la población. Para identificar loci que pueden haber estado bajo selección durante la Peste Negra, Jennifer Klunk y colegas del McMaster Ancient DNA Centre en los Departments of Anthropology, Biology and Biochemistry de la McMaster University, en Hamilton, Ontario, Canada, y en Daicel Arbor Biosciences, de Ann Arbor, en USA, caracterizaron la variación genética en torno a genes relacionados con el sistema inmune de 206 extractos de ADN antiguos, derivados de dos poblaciones europeas diferentes antes, durante y después de la Peste Negra. Los loci inmunes están fuertemente enriquecidos para sitios altamente diferenciados en relación con un conjunto de loci no inmunes, lo que sugiere una selección positiva. Identificamos 245 variantes que están altamente diferenciadas dentro del conjunto de datos de Londres, cuatro de las cuales se replicaron en una cohorte independiente de Dinamarca, y representan los candidatos más fuertes para la selección positiva. El alelo seleccionado para una de estas variantes, rs2549794, se asocia con la producción de una transcripción ERAP2 de longitud completa (versus truncada), variación en la respuesta de citoquinas a Y. pestis y una mayor capacidad para controlar Y. pestis intracelular en macrófagos. Las variantes protectoras se superponen con alelos que hoy están asociados con una mayor susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes, proporcionando evidencia empírica del papel desempeñado por pandemias pasadas en la configuración de la susceptibilidad actual a la enfermedad.



Entierro masivo en East Smithfield y ubicaciones de muestras, junto con rangos de fechas y números de muestra finales utilizados en el presente estudio



Selección positiva en *loci* inmunes.



Los loci seleccionados positivamente se asocian con cambios en la regulación génica tras la estimulación de Y. pestis.

Klunk, J., Vilgalys, T.P., Demeure, C.E. et al. Evolution of immune genes is associated with the Black Death. Nature 611, 312-319 (2022). https://doi.org/10.1038/ <u>s41586-022-05349-x</u>.

#### UN MOSQUITO RESISTENTE AMENAZA A ÁFRICA **CONTRA LA MALARIA**

Un estudio vincula el invasor Anopheles stephensi con un brote reciente en Etiopía. Han surgido pruebas convincentes de que un brote de malaria en Etiopía este año fue causado por la llegada a África oriental de una especie de mosquito resistente a los insecticidas (Anopheles stephensi). El hallazgo complica los esfuerzos de eliminación de la enfermedad en África, donde ocurre el 95% de las infecciones de malaria en el mundo, y ha preocupado a los investigadores porque el comportamiento de A. stephensi es diferente al de otros portadores de malaria.

Los brotes han sido difíciles de controlar en África recientemente porque los trabajadores de la salud y los investigadores se han centrado en la pandemia de COVID-19. De 2019 a 2020, las infecciones de malaria en África aumentaron en un 7%, a alrededor de 228 millones. Los investigadores han estado advirtiendo que A. stephensi, que prevalece en el sur de Asia, podría estar detrás de los recientes aumentos de malaria en el este de África. Y los datos presentados el 1 de noviembre en la reunión anual de la Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene apuntan fuertemente a que las especies de mosquitos son las culpables del brote en Dire Dawa, Etiopía.

Para determinar si A. stephensi realmente está impulsando el aumento de la malaria en Dire Dawa, Fitsum Tadesse, biólogo molecular del Instituto de Investigación Armauer Hansen en Addis Abeba, Etiopía, y sus colegas identificaron a 98 residentes que habían dado positivo por la enfermedad. Luego evaluaron a 213 personas que compartían un hogar con esos residentes, así como a 213 personas que vivían con una persona que había dado negativo. Los del primer grupo tenían aproximadamente cuatro veces más probabilidades de tener también la enfermedad. Los resultados sugieren que un mosquito, que puede recoger parásitos de la malaria de la sangre de una persona infectada y propagarlos a otras personas cercanas, está involucrado en el brote. Para identificar la especie exacta, los investigadores buscaron criaderos y recolectaron mosquitos adultos alrededor de las casas de los incluidos en el estudio. Alrededor del 97% de los mosquitos adultos recolectados eran A. stephensi, y los investigadores encontraron más criaderos alrededor de los hogares de aquellos que habían dado positivo para la malaria.

Los mosquiteros que generalmente se usan para proteger contra contraer malaria en interiores podrían no funcionar contra A. stephensi, porque prefiere entornos al aire libre y recipientes de agua hechos por el hombre, como barriles o pozos, lo que hace que las áreas urbanas sean un lugar preferido. Por el contrario, otros mosquitos portadores de malaria a menudo prefieren reproducirse en charcos y lagos estancados en entornos rurales. Muchas ciudades africanas se están urbanizando rápidamente, ofreciendo amplias oportunidades para que A. stephensi encuentre criaderos adecuados. Sus larvas son especialmente resistentes. El mosquito persiste incluso durante las estaciones secas, a diferencia de otros portadores de malaria, que mueren sin criaderos adecuados.

Otra preocupación es que A. stephensi prefiere los entornos exteriores a los interiores, lo que hace que algunos métodos convencionales de control de mosquitos, como los mosquiteros y la fumigación doméstica, sean ineficaces. A. stephensi también es resistente a los insecticidas comunes, como el DDT y los piretroides.

En 2012 los investigadores encontraron por primera vez a A. stephensi. Desde entonces, las infecciones se han disparado, con más de 73 000 reportadas en 2020. En los últimos años, la especie de mosquito se ha observado en el norte de Nigeria, a miles de kilómetros a través del continente. La OMS emitió una alerta sobre A. stephensi en 2019, y este septiembre la agencia lanzó una iniciativa para detener su propagación.

Un análisis de 2020 también encontró que alrededor de 126 millones de personas que viven en ciudades africanas podrían estar en riesgo de malaria si A. stephensi continúa propagándose por todo el continente. La OMS está coordinando un programa piloto para distribuir una vacuna contra la malaria que fue aprobada en 2021 para su uso generalizado en niños. La vacuna, que funciona creando anticuerpos contra la especie más mortal del parásito de la malaria (*Plasmodium* falciparum), tendrá una liberación limitada en Kenia, Malawi y Ghana, y estará disponible en otros países endémicos de malaria para 2025.



Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03540-8

Sinka, M. E. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 117, 24900-24908 (2020).

#### LAS PRUEBAS DE LÍNEA GERMINAL DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL **DESCUBREN UNA ALTA TASA DE VARIANTES** GENÉTICAS CLÍNICAMENTE PATÓGENAS

La expansión de las pruebas de un panel multigénico de línea germinal en un grupo de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) descubrió individuos con variantes genéticas clínicamente patógenas, según un nuevo estudio en JCO Precision Oncology. Investigadores de la Universidad de Pensilvania e Invitae realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de adultos con CCR que se sometieron a pruebas de panel multigénicas de más de 10 genes para determinar el rendimiento y el impacto clínico de las pruebas en una población de pacientes grande y diversa. En su cohorte de 34 244 individuos, el 14.2 por ciento tenía una variante patógena o probablemente patógena y el 11.9 por ciento tenía una variante patogénica clínicamente accionable. Se identificaron variantes de significado incierto en el 38.2 por ciento de los pacientes y se encontraron con mayor frecuencia entre individuos negros, asiáticos e hispanos. Los investigadores señalan que las pruebas de línea germinal generalmente se limitan a una parte de los pacientes con CCR de alto riesgo, pero dicen que su hallazgo de una alta tasa de variantes patogénicas entre una población diversa aboga por ampliar los criterios de prueba.

> Coughlin SE et al. Multigene Panel Testing Yields High Rates of Clinically Actionable Variants Among Patients With Colorectal Cancer. DOI: 10.1200/PO.22.00517 JCO Precision Oncology no. 6 (2022) e2200517. Published online November 12, 2022. PMID: 36370464

#### HIPERMETILACIÓN DE DOK7 EN CÁNCER DE **MAMA RESISTENTE A TAMOXIFENO**

La hipermetilación en DOK7 puede servir como un biomarcador para la resistencia al tamoxifeno entre pacientes con cáncer de mama, según un estudio de la Universidad de Ciencias Médicas de Irán, en Teherán, publicado en el Journal of Human Genetics. Las diferencias en los niveles de expresión de DOK7 se han relacionado recientemente con diferencias en el pronóstico del cáncer y su represión también se ha relacionado con la proliferación de células cancerosas. Los autores compararon los niveles de metilación de DOK7 CpG en leucocitos sanguíneos de 31 pacientes con cáncer de enfermedad resistente al tamoxifeno ER+ con muestras de 29 pacientes con cáncer de mama sensible al tamoxifeno y encontraron niveles mucho más altos de metilación en el locus DOK7 CpG (>85%), en pacientes con cáncer de mama resistente al tamoxifeno, en comparación con un nivel de metilación más bajo (22%) entre pacientes sensibles al tamoxifeno y metilación moderada (57%) en el grupo de control normal.

> Gowdini, E., Aleyasin, S.A., Ramezani, N. et al. DOK7 CpG hypermethylation in blood leukocytes as an epigenetic biomarker for acquired tamoxifen resistant in breast cancer. J Hum Genet (2022). https://doi.org/10.1038/ s10038-022-01092-3.

#### CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIACIONES ESTRUCTURALES DE LA MICROFLORA INTESTINAL COMO DETERMINANTES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS BILIARES **HUMANOS**

Los ácidos biliares (BA) facilitan la absorción de grasa intestinal y actúan como moléculas de señalización importantes en la diafonía de la microbiota huéspedintestino. Se han identificado vías de metabolización de BA en la comunidad microbiana, pero sigue siendo en gran parte desconocido cómo los genomas altamente variables de las bacterias intestinales interactúan con el metabolismo de BA del huésped. Se han caracterizado 8282 variantes estructurales (SV) de 55 especies bacterianas en los microbiomas intestinales de 1437 individuos de dos cohortes y se realizó un estudio de asociación sistemática con 39 parámetros de BA en plasma. Tanto las variaciones en la composición genética continua basada en SV como los grupos discretos mostraron correlaciones con el metabolismo de BA. El análisis de asociación de todo el metagenoma identificó 809 asociaciones replicables entre SV y BA bacterianas y reguladores de SV que median los efectos de los factores del estilo de vida en el metabolismo de BA. Este es el mayor análisis de asociación genética microbiana para demostrar el impacto de las SV bacterianas en la composición humana de BA, y destaca el potencial de dirigirse a la microbiota intestinal para regular el metabolismo de BA a través de la intervención en el estilo de vida.

> Wang D, Doestzada M, Chen L, Andreu-Sánchez S, van den Munckhof ICL, Augustijn HE, Koehorst M, Ruiz-Moreno AJ, Bloks VW, Riksen NP, Rutten JHW, Joosten LAB, Netea MG, Wijmenga C, Zhernakova A, Kuipers F, Fu J. Characterization of gut microbial structural variations as determinants of human bile acid metabolism. Cell Host Microbe. 2021 Dec 8;29(12):1802-1814.e5. doi: 10.1016/j.chom.2021.11.003. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34847370.

#### **NEUROIMAGEN GENÓMICA Y EVOLUCIÓN DEL CEREBRO HUMANO**

Las alteraciones en el tamaño y la organización del cerebro representan algunos de los cambios más distintivos en el surgimiento de nuestra especie. Sin embargo, hay una comprensión limitada de cómo los factores genéticos contribuyeron a la neuroanatomía alterada durante la evolución humana. Se han analizado datos de neuroimagen y genética de hasta 30 000 personas en el Biobanco del Reino Unido e integrado con anotaciones genómicas para diferentes aspectos de la evolución humana, incluidos los basados en ADN antiguo y genómica comparativa. Las señales previamente reportadas de selección poligénica reciente para la anatomía cortical no son replicables en una muestra más ancestralmente homogénea. Se han investigado las relaciones entre las anotaciones evolutivas y las variantes genéticas comunes que dan forma al área de superficie cortical y la conectividad de la materia blanca para cada hemisferio. Estos análisis identifican el enriquecimiento de la heredabilidad del polimorfismo de un solo nucleótido en elementos reguladores obtenidos por el hombre que están activos en el desarrollo temprano del cerebro, afectando áreas de superficie de varias partes de la corteza, incluidas las regiones asociadas al habla del hemisferio izquierdo. Se detectó agotamiento de la heredabilidad en regiones genómicas con ascendencia neandertal para la conectividad del fascículo uncinado. Este es un tracto de materia blanca involucrado en la memoria, el lenguaje y el procesamiento socioemocional con relevancia para los trastornos neuropsiquiátricos. Los loci genéticos comunes asociados con el área de superficie de la pars triangularis del hemisferio izquierdo se superponen con un potenciador ganado por el hombre y afectan la regulación de ZIC4, un gen implicado en la neurogénesis. Este trabajo demuestra cómo las investigaciones genómicas de la variación neuroanatómica actual pueden ayudar a arrojar luz sobre las complejidades de nuestro pasado evolutivo.

> Alagöz G, Molz B, Eising E, Schijven D, Francks C, Stein JL, Fisher SE. Using neuroimaging genomics to investigate the evolution of human brain structure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Oct 4;119(40):e2200638119. doi: 10.1073/pnas.2200638119. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36161899; PMCID: PMC9546597.

#### LAS BACTERIAS DE LA LEPRA PUEDEN SER LA CLAVE PARA AYUDAR AL HÍGADO A **REGENERARSE**

Se ha descubierto que las bacterias que causan la lepra reprograman las células hepáticas en armadillos y hacen que el órgano vuelva a crecer, ofreciendo pistas que podrían conducir a nuevos tratamientos.

La lepra es causada por una bacteria de crecimiento lento llamada Mycobacterium leprae, que puede infectar los nervios, la piel, los ojos y la nariz, lo que lleva al síntoma principal de la afección de llagas, bultos y protuberancias severamente desfigurantes.

Anura Rambukkana de la Universidad de Edimburgo en el Reino Unido y sus colegas han descubierto que M. leprae realiza lo que llaman "alquimia biológica" para crecer y propagarse a través del tejido del huésped. En 2013, informaron que M. leprae secuestra los genes de las células de Schwann, que forman una sustancia grasa que aísla las fibras nerviosas periféricas. Las bacterias reactivan los genes del desarrollo, haciendo que las células de Schwann vuelvan a un estado migratorio, similar a las células madre y se muevan portodo el cuerpo, permitiendo que las bacterias infecten más células. En su último estudio, Rambukkana y sus colegas muestran que M. leprae también puede "reprogramar" de manera similar las células hepáticas. Las bacterias de la lepra pueden hacer crecer los tejidos hepáticos a nivel de órganos y esto podría traducirse en el desarrollo de terapias que podrían reemplazar el trasplante de hígado. Los investigadores infectaron nueve armadillos, el huésped natural de la bacteria de la lepra, y encontraron que la infección reprograma todo el hígado en un estado de desarrollo. Los animales infectados tenían hígados significativamente más grandes que contenían un gran número de células hepáticas inmaduras en división, así como una expansión proporcional de los vasos sanguíneos y los conductos biliares, que producen, almacenan y secretan bilis. Los hígados agrandados estaban perfectamente sanos, sin mostrar signos de engrosamiento, cicatrización o crecimiento tumoral. La infección también activó genes antienvejecimiento y desactivó los asociados con el envejecimiento. Los hígados trasplantados pueden seguir funcionando durante un total de más de 100 años. La reprogramación de tejidos es un área prometedora de investigación en medicina regenerativa, pero existen importantes problemas de seguridad. Un método ampliamente utilizado para convertir células maduras en células madre en el laboratorio puede causar cánceres agresivos.

Por lo tanto, descubrir los secretos de M. leprae podría ayudar a desarrollar métodos de reprogramación más seguros.



DOI: 10.1016/j. Cell Reports Medicine, xcrm.2022.100820.

#### **DISPARIDADES RACIALES Y ÉTNICAS EN EL CONOCIMIENTO GENÓMICO**

Existen grandes diferencias en la comprensión de la genómica y la confianza en los investigadores entre los pacientes con miocardiopatía dilatada de diferentes orígenes raciales y étnicos, según un nuevo estudio que aparece en JAMA Cardiology. Los hallazgos sugieren que se deben tomar medidas para garantizar que los avances en la medicina basada en la genética se prueben e implementen de manera equitativa en diversas poblaciones de pacientes. Dado que las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular son más altas en pacientes de grupos raciales y étnicos subrepresentados, un equipo dirigido por científicos de la Universidad Estatal de Ohio se propuso determinar si los bajos niveles de confianza en los investigadores médicos y el conocimiento de la secuenciación genómica afectan la participación en estudios científicos que podrían beneficiar a estos individuos. Para ello, realizaron un estudio transversal en el que participaron más de 1000 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática inscritos en programas de insuficiencia cardíaca entre mediados de 2016 y principios de 2020. Los investigadores encuentran que el nivel de conocimiento de secuenciación del genoma fue más bajo en los pacientes negros hispanos y no hispanos en comparación con los pacientes blancos no hispanos. La confianza en los investigadores médicos fue más baja en los pacientes negros no hispanos, mientras que los niveles de confianza más altos se asociaron con un mayor conocimiento de la secuenciación del genoma dentro de todos los grupos.

> Ni H, Jordan E, Cao J, et al. Knowledge of Genome Sequencing and Trust in Medical Researchers Among Patients of Different Racial and Ethnic Groups With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. JAMA Cardiol. Published online November 16, 2022. doi:10.1001/ jamacardio.2022.4132.

# 

## MERCADO DE LA SALUD



#### LA VACUNA CONTRA EL DENGUE ESTÁ LISTA PARA SU LANZAMIENTO

Una vacuna contra el dengue, llamada Qdenga, se lanzará en toda Indonesia el próximo año. El dengue es un virus transmitido por mosquitos que infecta a millones de personas anualmente y es endémico en más de 100 países. Odenga es solo la segunda vacuna para prevenir el dengue, y es la primera que se puede usar en personas que no han sido infectadas con el virus. Algunas preocupaciones de seguridad persisten: algunos científicos dicen que se necesita más investigación para descartar el riesgo de una afección grave llamada mejora dependiente de anticuerpos (ADE), en la que la vacunación induce anticuerpos que empeoran una infección posterior por dengue. Hasta ahora, no se han reportado casos de ADE en cuatro años de datos de ensayos.

#### CÓMO LAS VACUNAS DE ARNM PODRÍAN COMBATIR **EL ÉBOLA**

Según informes de la compañía, Moderna está cerca de asegurar un acuerdo para desarrollar una vacuna de ARNm contra el ébola y otros filovirus. No se sabe si la vacuna se dirigirá al virus del ébola de Sudán, la especie que causa el brote actual en Uganda. Las dos vacunas probadas que previenen el ébola protegen contra otra especie, el virus del ébola Zaire. Las vacunas de ARNm son prometedoras porque es fácil modificar las proteínas que codifica el ARNm si surge una nueva especie, o incluir diferentes hebras de ARNm para inducir protección contra múltiples filovirus a la vez. Y la capacidad de detener la infección, así como de prevenir enfermedades graves, sería crucial para que una vacuna ayude a contener los brotes rápidamente.

#### META PREDICE LA FORMA DE 600 MILLONES DE **PROTEÍNAS**

Investigadores de Meta (anteriormente Facebook) han utilizado inteligencia artificial (IA) para predecir las estructuras de unos 600 millones de proteínas a partir de bacterias, virus y otros microbios. El sistema de Meta, llamado ESMFold, no es tan preciso como AlphaFold (la IA pionera de la estructura de proteínas de DeepMind), pero es aproximadamente 60 veces más rápido para predecir estructuras. Los metainvestigadores probaron su modelo en una base de datos "metagenómica": ADN secuenciado a granel de fuentes ambientales, incluido el suelo, el agua de mar, el intestino humano y la piel. El equipo predijo las estructuras de más de 617 millones de proteínas, millones de las cuales eran completamente nuevas para la ciencia.

#### PRIMER LANZAMIENTO DE LA VACUNA COVID INHALABLE

Algunos residentes de Shanghai, China, están inhalando sus refuerzos COVID-19. La vacuna, producida por la firma de biotecnología CanSino Biologics, es una niebla que se aspira a través de la boquilla de una taza sellada, en lo que podría ser el primer lanzamiento de una vacuna COVID-19 sin aquia. Los desarrolladores esperan que las vacunas que preparan las células inmunes en las membranas mucosas que viven en la nariz y la boca, donde el SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo, detengan rápidamente la propagación del virus, evitando incluso casos leves y bloqueando la transmisión. Más de 100 vacunas orales o nasales están en desarrollo a nivel mundial.

#### COVID PROVOCA UN AUMENTO GLOBAL DE **BIOLABORATORIOS**

A raíz de la pandemia de COVID-19, hay planes en marcha para construir más de 40 laboratorios de bioseguridad de alto nivel en todo el mundo, incluso en India, Filipinas y Singapur. Las inversiones en laboratorios de bioseguridad a menudo siguen a grandes epidemias, pero algunos científicos se preocupan por el enorme coste de mantener las instalaciones de nivel 3 de bioseguridad (BSL-3) y BSL-4. Otros temen los riesgos que plantean estos laboratorios, como la posibilidad de crear patógenos peligrosos o de que se escapen microorganismos. Pero los investigadores de los países que planean construir estos laboratorios dicen que son necesarios, especialmente para fortalecer la respuesta a las amenazas emergentes.

#### LOS INHIBIDORES DEL TNF ESTÁN RELACIONADOS CON UN MAYOR RIESGO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) se asocian con un mayor riesgo de esclerosis múltiple (EM), especialmente entre los pacientes con enfermedad reumática (DR), según muestra una investigación reciente. Cuando los investigadores revisaron las bases de datos médicas en cuatro provincias canadienses para obtener información sobre pacientes con RD y enfermedad del intestino irritable (EII) que tomaban agentes anti-TNF-alfa junto con controles emparejados en un estudio de cohorte prospectivo, encontraron un mayor riesgo de EM en los pacientes con DR.

#### COVID Y EFECTOS SECUNDARIOS DE VACUNAS PUEDEN COMPLICAR LA REVASCULARIZACIÓN ISQUÉMICA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Los nuevos datos del Registro Mundial de Accidentes Cerebrovasculares de COVID-19 sugieren tasas más altas de complicaciones hemorrágicas intracraneales y peores resultados de la revascularización del accidente cerebrovascular en el accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS) complicado por COVID-19.

### UN NUEVO FÁRMACO PARA EL ESTREÑIMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Un fármaco en investigación que se dirige a grupos anormales de proteína alfa-sinucleína en el intestino redujo de forma segura el estreñimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) en un nuevo estudio. Los hallazgos se basan en 135 pacientes que completaron de 7 a 25 días de tratamiento con una dosis oral diaria del medicamento, ENT-01 o un placebo. Las evacuaciones intestinales espontáneas completas (MFCS), el criterio principal de valoración de eficacia, aumentaron de una media de 0.7 por semana a 3.2 en individuos que tomaron ENT-01 frente a 1.2 en el grupo placebo. El ensayo aleatorizado multicéntrico de fase 2 mostró que el medicamento "es seguro y que normalizó rápidamente la función intestinal de una manera dependiente de la dosis, con un efecto que parece persistir durante varias semanas más allá del período de tratamiento".

Denise Barbut, cofundadora, presidenta y directora médica de Enterin, la compañía que desarrolla ENT-01, dijo que el siguiente paso es otro ensayo de fase 2 para determinar si el medicamento revierte la demencia o la psicosis en pacientes con EP, antes de realizar un estudio de fase 3.

El estreñimiento es un síntoma común y persistente de la EP que a menudo surge años antes que otros síntomas como los déficits motores. Investigaciones recientes lo han relacionado con agregados de alfasinucleína que se unen a las células del sistema nervioso entérico y pueden propagarse al cerebro a través del nervio vago.

Según los investigadores, ENT-01, un derivado sintético del compuesto antimicrobiano escualamina, mejora la señalización neural en el intestino al desplazar los agregados de alfa-sinucleína.

### HAY QUE MEJORAR MUCHO EL CONSEJO GENÉTICO

Si bien los genetistas clínicos están de acuerdo en gran medida en que es importante asesorar a los pacientes o a sus tutores sobre la posibilidad de un hallazgo no solicitado (UF) durante las pruebas genéticas basadas en la secuenciación, no se tiene claro qué tan prominente debería aparecer esta posibilidad en las sesiones de asesoramiento, según un nuevo estudio. Las UF incluyen el descubrimiento de variantes patogénicas que causan enfermedades pero no están relacionadas con por qué el paciente se sometió a pruebas en primer lugar; estas difieren de los hallazgos secundarios, ya que se buscan activamente y las UF no. En un estudio basado en entrevistas que aparece en el Journal of Genetic Counseling, investigadores del Centro Médico de la Universidad de Radboud preguntaron a 20 especialistas médicos en genética clínica o residentes de genética clínica de siete centros genéticos holandeses sobre cómo discuten las UF, encontrando que mencionan la posibilidad en el asesoramiento previo a la prueba, pero generalmente no entran en muchos detalles sobre ellos. Los participantes cuestionaron además si los pacientes entenderían la información y dijeron que generalmente adaptaban la información que proporcionaban. Además, los participantes notaron que el criterio de "accionabilidad médica" para revelar UF era vago.

El Consejo Genético requiere un alto grado de especialización y experiencia profesional para saber proporcionar a los enfermos y a sus familiares la información útil para proteger su salud, para prevenir las consecuencias de sus defectos genéticos y para ayudar a las generaciones futuras a no incurrir en situaciones de riesgo potencialmente evitables.

Vyne van der Schoot, Carlijn Damsté, Helger G. Yntema, Han G. Brunner, Anke J. M. Oerlemans. Clinical geneticists' views on and experiences with unsolicited findings in next-generation sequencing: "A great technology creating new dilemmas". J Genetic Counselling, 11 November, 2022. https://doi.org/10.1002/jgc4.1647

### NUEVA DESILUSIÓN EN LA LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La firma farmacéutica suiza Roche llevó a cabo dos ensayos idénticos de fase 3 con gantenerumab, con aproximadamente 1000 voluntarios en cada uno, con resultados desalentadores. Las esperanzas de un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer han recibido otro golpe por el fracaso de un medicamento experimental para frenar la progresión de la afección en ensayos clínicos globales. Roche declara que su medicamento, gantenerumab, no mostró un beneficio claro en ensayos gemelos que exploraron su impacto en la memoria, la resolución de problemas y otras habilidades cognitivas en personas con Alzheimer en etapa temprana. Los expertos esperaban noticias positivas de los ensayos clínicos de Roche después de que una colaboración entre Estados Unidos y Japón entre Biogen y Eisai informara en septiembre que un medicamento similar, lecanemab, ralentizaba el deterioro cognitivo en los pacientes, por lo que es el primero que se ha demostrado que lo hace. El gantenerumab es una terapia con anticuerpos diseñada para unirse a grupos de proteínas beta-amiloides y eliminar las placas del cerebro. Se cree que los agregados de proteínas anormales desempeñan un papel importante en la enfermedad de Alzheimer, aunque es probable que muchos pacientes tengan múltiples procesos de enfermedad en sus cerebros. Roche realizó dos ensayos idénticos de fase 3 de gantenerumab en 1000 voluntarios que recibieron una invección del medicamento o un placebo cada dos semanas. Los participantes participaron en pruebas para controlar su deterioro cognitivo durante más de dos años. Si bien los que recibieron el medicamento mostraron una reducción relativa en el declive clínico del 8% y 6% en los ensayos, los resultados no fueron estadísticamente fiables, dijo la compañía. Roche dio a conocer los principales resultados de los ensayos en noviembre.

### SEMA4 TIRA LASTRE DE PERSONAL POR DUDAS EN SUS EXPECTATIVAS ECONÓMICAS

Sema4 sale de la evaluación de salud reproductiva, recortando 500 empleos más -un tercio de su plantillaen la última reestructuración. Como parte de los recortes, la firma cerrará su laboratorio cerca de su sede en Stamford, Connecticut. Esta compañía dejará de aceptar muestras en el segmento de salud reproductiva después del 14 de diciembre y espera cerrar su negocio de salud de la mujer durante el primer trimestre de 2023, ya que busca trazar un curso hacia la rentabilidad para 2025. La compañía dijo que la medida reduciría al menos \$30 millones en quema de efectivo por trimestre. Esta es la segunda gran reestructuración de Sema4 y la tercera ronda de despidos este año. Tras una reducción de personal en el primer trimestre, la compañía dijo en agosto que eliminaría 250 puestos más. La firma recientemente completó planes anteriores para trasladar sus operaciones de pruebas de cáncer hereditario de Connecticut a Gaithersburg, Maryland, y está en medio de salir de su negocio de pruebas de tumores somáticos para el 31 de diciembre. Sema4 dijo a mediados de año que las pruebas de tumores somáticos representaban menos del 1 por ciento de sus ingresos.

La compañía de diagnóstico molecular y bioinformática tendrá alrededor de 1100 empleados una vez que el negocio de servicios de salud reproductiva y el laboratorio de Stamford cierren, frente a los 1700 al final del tercer trimestre. Además de anunciar la última reestructuración, Sema4 también reportó resultados financieros del tercer trimestre. La firma registró \$83.2 millones en ingresos en el tercer trimestre, un 93 por ciento más que los \$43.2 millones en el mismo período en 2021, cuando aún no había adquirido GeneDx. Los ingresos por pruebas de diagnóstico para el tercer trimestre fueron de \$81.5 millones, un 97 por ciento más que los \$41.4 millones en el tercer trimestre de 2021. Otros ingresos se redujeron marginalmente, a poco más de \$1.7 millones. La pérdida neta en el tercer trimestre fue de \$77.6 millones, o \$0.20 por acción, revirtiendo una ganancia de \$32.7 millones, o \$0.16 por acción, en el tercer trimestre de 2021, que reflejó una infusión de efectivo única de la empresa que se hizo pública en julio de 2021 a través de una fusión inversa con la compañía de adquisición de propósito especial CM Life Sciences. La estimación promedio de Wall Street fue una pérdida de \$0.21 por acción.

Los gastos de investigación y desarrollo en el tercer trimestre totalizaron \$13.4 millones, un 25 por ciento menos que los \$17.8 millones de hace un año. Los costos de SG&A de la compañía aumentaron un 46 por ciento a \$89.4 millones durante el trimestre de \$61.3 millones en el período del año anterior. Sema4, incluido GeneDx, realizó 128 262 pruebas de diagnóstico en el trimestre, excluyendo las pruebas de COVID-19, un 19 por ciento más que las 107 417 en el tercer trimestre de 2021. La compañía cesó las pruebas de COVID-19 en el primer trimestre de este año.

### **ILLUMINA DESPIDE A 500 EMPLEADOS EN** RESPUESTA AL MAL CLIMA ECONÓMICO

Illumina anuncia que ha comenzado el proceso de despido del 5% de su fuerza laboral global, lo que equivale alrededor de 500 personas. En una presentación ante la Comisión de Bolsa y Valores de Estados Unidos, la firma de secuenciación con sede en San Diego dijo que está "realineando proactivamente los gastos operativos básicos de Illumina para reflejar el entorno macroeconómico actual". La empresa necesita reducir la tasa de crecimiento de su gasto a medida que navega en desafíos de incertidumbre. Esta firma de 10 000 empleados adopta esta medida en medio de una serie de despidos en el sector tecnológico de Estados Unidos, principalmente trabajadores dedicados al manejo de herramientas de ciencias de la vida y diagnóstico molecular. En los últimos meses, Invitae, NanoString Technologies, 10x Genomics, Sema4, Quanterix, PerkinElmer, Siemens Healthineers y otros han despedido a miles de trabajadores.

A principios de este mes, Illumina reportó \$1.11 mil millones en ingresos básicos para Q3, \$435 millones en ganancias operativas básicas y EPS ajustado de \$0.34. Sin embargo, la firma tomó una cancelación de \$3.91 mil millones relacionada con Grail, lo que resultó en una pérdida neta de \$3.82 mil millones y redujo sus ingresos consolidados para todo el año 2022 y su guía de EPS.

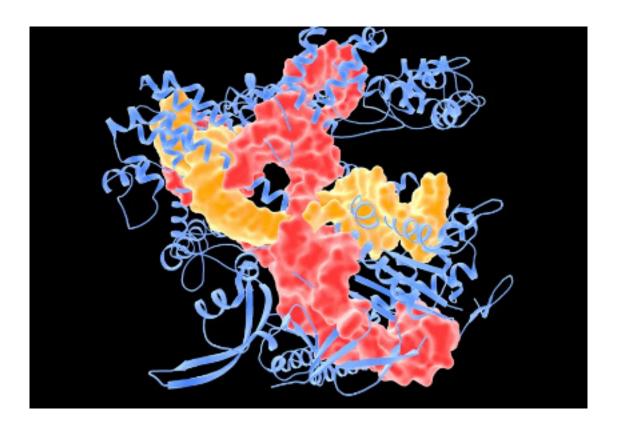
### **METABOLON Y PARKINSON'S UK FORMAN UNA** ALIANZA CON EL FIN DE BUSCAR BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Metabolon anuncia que se ha asociado con la organización sin fines de lucro Parkinson's UK para identificar nuevos biomarcadores metabolómicos de la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Bajo los términos de la colaboración, Metabolon participará en un estudio observacional y multicéntrico llamado Tracking Parkinson's, también conocido como Proband, que fue lanzado por Parkinson's UK en 2012 para definir los factores biológicos y ambientales involucrados en la enfermedad de Parkinson mediante el análisis de la expresión clínica de la condición en relación con la variación genotípica. El estudio ha recopilado datos clínicos y muestras biológicas de más de 2500 participantes, que son seguidos durante siete años.

Metabolon ayudará a mapear los cambios metabólicos en el suero a los cambios clínicos y las variantes genéticas relacionadas con la enfermedad de Parkinson, lo que permitirá la identificación de nuevos biomarcadores de la progresión de la enfermedad. Además, los datos autoinformados, como los patrones de sueño y la pérdida del olfato, se utilizarán para vincular los cambios metabólicos con los síntomas del paciente y la calidad de vida en general. En septiembre, Metabolon, con sede en Morrisville, Carolina del Norte, comenzó a trabajar con la Escuela de Medicina Lee Kong Chian de la Universidad Tecnológica de Nanyang, Singapur, para identificar biomarcadores para una variedad de afecciones de la salud.

### NUEVO DESAFÍO DE EDICIÓN GENÉTICA CON CRISPR

Un pequeño ensayo clínico ha demostrado que la edición de genes CRISPR puede alterar las células inmunitarias para que busquen y destruyan el cáncer de una persona. Las células T, un tipo de glóbulo blanco que patrulla el cuerpo en busca de células errantes, se modificaron para reconocer las proteínas mutadas en los tumores, que son diferentes en cada persona. Es el primer intento de combinar dos áreas candentes de la investigación del cáncer: la edición de genes para crear tratamientos personalizados y la ingeniería de células T para mejorarlas en la orientación de los tumores.



El complejo CRISPR-Cas9 (azul y amarillo) puede cortar con precisión el ADN (rojo). Crédito: Alfred Pasieka/Science Photo Library Foy, S. P. et al. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-022-05531-1 (2022).

### UN ESTUDIO DE SECUENCIACIÓN DEL EXOMA **IDENTIFICA UN TARGET POTENCIAL PARA** TRATAMIENTO DE LA DIABETES

A través de un gran estudio de asociación de secuenciación del exoma, los investigadores se han centrado en MAP3K15 como un objetivo terapéutico potencial para controlar la diabetes. En su análisis de aproximadamente 412 000 individuos del Biobanco del Reino Unido, los investigadores dirigidos por Slavé Petrovski de AstraZeneca y la Universidad de Melbourne encontraron que los portadores recesivos de variantes no sinónimas en MAP3K15 tenían un 30 por ciento menos de probabilidades de desarrollar diabetes y tenían niveles más bajos de hemoglobina glicosilada, hallazgos que replicaron en otros dos grandes conjuntos de datos. Su trabajo fue publicado en Science Advances.

En combinación con análisis adicionales, los investigadores dijeron que sus hallazgos indican que MAP3K15 podría representar un objetivo de tratamiento para la diabetes, que se espera que afecte a 700 millones de personas en todo el mundo para 2045.

Los investigadores centraron su análisis de los datos del Biobanco del Reino Unido en individuos que tenían diabetes no especificada autoinformada, diabetes no insulinodependiente, diabetes insulinodependiente y diabetes estricta dependiente de insulina. Examinaron las asociaciones entre más de 18 000 genes y estos fenotipos en participantes de UKB de ascendencia europea.

En el análisis de ascendencia europea, cuatro genes codificadores de proteínas se asociaron con al menos uno de esos fenotipos de diabetes, tres de los cuales se han informado anteriormente. Las variaciones recesivas de truncamiento de proteínas en el cuarto, MAP3K15, se asociaron significativamente con menores probabilidades de desarrollar diabetes. Además, los portadores de estas variantes MAP3K15 también tenían niveles más bajos de HbA1c y niveles de glucosa en sangre sin ayuno. Estas variantes de MAP3K15 también protegieron contra la diabetes en el análisis panancestral. Luego, los investigadores replicaron su análisis utilizando datos de Admixed Americans del Estudio Prospectivo de la Ciudad de México y de FinnGen. Sin embargo, los investigadores notaron algunos matices en los efectos de las variantes MAP3K15 dentro de estas dos poblaciones. Por ejemplo, la diabetes entre individuos de ascendencia genética mexicana o latinoamericana a menudo está relacionada con variantes en el gen SLC16A11. Aquí, los investigadores notaron que aunque las variantes MAP3K15 se asociaron con un menor riesgo de desarrollar diabetes entre las personas sin esas variantes del gen SLC16A11 relacionadas con el riesgo, no fueron protectoras entre las personas con variantes del gen SLC16A11. Esto sugiere que si se desarrollaran tratamientos dirigidos a MAP3K15, podrían ser menos efectivos entre los individuos con variantes del gen SLC16A11.

Mientras tanto, los investigadores observaron que las variantes de truncamiento de proteínas en la variante MAP3K15 Arg1122 \* eran más comunes entre los finlandeses. Esta variante, anotaron, proporcionó una protección significativa contra la diabetes tipo 1 y tipo 2 en esta población, que tiene la tasa global más alta de diabetes tipo 1 infantil, lo que la hace más poderosa para detectar esa asociación.

En análisis de todo el fenoma, los investigadores examinaron si MAP3K15 está relacionado con otros rasgos asociados con la diabetes o el síndrome metabólico, como la obesidad y los niveles de colesterol. Sin embargo, el efecto de las variantes MAP3K15 fue independiente del IMC y solo se asoció con una reducción de la glucosa y no con otros metabolitos. Además, observaron que MAP3K15 se expresa en las glándulas suprarrenales, pero también en otros órganos, como el páncreas y particularmente entre las poblaciones de células de los islotes.

Este y otros hallazgos sugieren que MAP3K15 puede reducir el riesgo de diabetes tipo 1 y tipo 2 al afectar la sensibilización a la insulina.

Además, los investigadores dijeron que sus resultados indicaron que MAP3K15 podría ser un objetivo para controlar la diabetes. También señalaron que alrededor del 0.6 por ciento de los hombres en el Biobanco del Reino Unido carecen de un MAP3K15 funcional sin ningún problema aparente, ya que son una cohorte relativamente sana, y que un análisis de asociación no encontró vínculos entre las variantes de MAP3K15 y los fenotipos clínicos adversos, lo que respalda su potencial como objetivo de tratamiento.

### PARA LOS CIENTÍFICOS DEL ALZHEIMER, EL DEBATE SOBRE EL AMILOIDE NO TIENE RESPUESTAS FÁCILES

Durante años, las terapias potenciales que atacan esta proteína cerebral no han podido ayudar a los pacientes en los ensayos clínicos. Ahora, sorprendentemente, un nuevo medicamento se muestra prometedor.

Ver el mundo de la investigación del Alzheimer desde el exterior en los últimos dos años se ha sentido como un paseo en automóvil por una carretera de montaña sin pavimentar y sin cinturón de seguridad. En 2021, la FDA dio el paso inusual de anular a su comité asesor para aprobar la venta de Aduhelm, el primer medicamento nuevo para el Alzheimer en casi dos décadas. El medicamento fue diseñado para funcionar eliminando las acumulaciones de beta-amiloide, una proteína que durante mucho tiempo se ha relacionado con la enfermedad. En ensayos clínicos, el medicamento eliminó el amiloide, pero no mejoró de manera convincente la cognición, por lo que el comité recomendó no hacerlo. Pero la FDA determinó que la eliminación de amiloide era suficiente, y le dio a Aduhelm una aprobación acelerada. La decisión fue tremendamente controvertida: provocó investigaciones internas y del Congreso, y tres miembros del comité asesor renunciaron.

De repente, los periodistas de todo el país estaban luchando para desglosar la "hipótesis amiloide" para sus lectores, con el fin de explicar por qué la FDA aprobaría un medicamento sin evidencias de que reduce los síntomas, y por qué esa decisión provocó tanto debate. La historia fue así: durante décadas, muchos científicos han creído que la enfermedad de Alzheimer es causada por placas beta-amiloides, grupos de proteína beta amiloide mal plegada, posiblemente porque estas placas son tóxicas para las neuronas. Los disidentes han argumentado que el campo amiloide ha mantenido durante mucho tiempo un control hegemónico, forzando teorías alternativas, a pesar de los repetidos fracasos de los medicamentos dirigidos a amiloide, que, según la hipótesis amiloide, deberían haber funcionado. Luego, en 2022, Science describió las acusaciones contra un investigador "amiloide" acusado de deshonestidad grave y sistemática, reforzando las preocupaciones de que la hipótesis amiloide era una proposición dudosa promulgada por estafadores.

Este septiembre, el viaje dio otro giro con la publicación de los resultados preliminares del ensayo de fase 3 de lecanemab. Al igual que Aduhelm, lecanemab es un anticuerpo que se dirige a la beta amiloide, y fue desarrollado por las mismas compañías. Pero esta vez, el medicamento disminuyó considerablemente el deterioro cognitivo en un ensayo clínico de casi 2000 personas con Alzheimer en etapa temprana. En general, la cognición de todos empeoró en el transcurso del ensayo, pero los que recibieron el medicamento experimentaron menos declive que los que recibieron un placebo. La diferencia fue pequeña: después de 18 meses, los pacientes que tomaron lecanemab vieron solo medio punto menos de disminución en una escala cognitiva estandarizada que opera en incrementos de medio punto.

Después de tanto rodeo sobre la hipótesis amiloide, este nuevo medicamento parece haberlo demostrado: lecanemab eliminó la beta-amiloide de los cerebros de las personas y la progresión de su enfermedad se ralentizó. En el mundo de la investigación, sin embargo, la historia no ha sido tan en blanco y negro. Después de años de medicamentos fallidos, los científicos de Alzheimer están entusiasmados de que algo finalmente haya funcionado, aunque solo sea modestamente. Pero las implicaciones del ensayo son complicadas, en parte porque la hipótesis amiloide en sí misma no es tan sencilla como parece.

En este punto, nadie cree que el amiloide es todo lo que hay para el Alzheimer. Algunos investigadores se suscriben a la teoría de la "cascada amiloide", la idea de que la acumulación de amiloide pone en marcha una secuencia de insultos neurológicos, la forma en que un cigarrillo encendido inicia un incendio forestal. Las proteínas tau, que forman "enredos" en el cerebro de Alzheimer al igual que la beta-amiloide forma placas, y la neuroinflamación, o activación del sistema inmunológico del cerebro, han dado a luz sus propios subcampos fructíferos.

Incluso los defensores más ardientes de los amiloides interpretan los resultados del lecanemab a la luz de esta complejidad. En una entrevista con WIRED, Dennis Selkoe, uno de los defensores más visibles del amiloide y profesor de enfermedades neurológicas en la Escuela de Medicina de Harvard, se entusiasmó con la posibilidad de que el lecanemab también podría reducir los niveles de tau. Y al otro lado de la valla, George Perry, profesor de neurociencia y biología del desarrollo y regenerativa en la Universidad de Texas en San Antonio y un conocido crítico de amiloide, sin embargo, dice que cree que el amiloide juega un papel en el Alzheimer. Parte de la razón de esta aparente distensión puede ser la ambigüedad de la frase "hipótesis amiloide". Casi todo el mundo cree que el amiloide tiene algún vínculo con el Alzheimer: las mutaciones en genes como la presenilina y la proteína precursora amiloide, que desempeñan un papel importante en la generación y el procesamiento del amiloide, causan Alzheimer de inicio temprano con casi certeza. Al mismo tiempo, nadie opina que el Alzheimer es solo una cuestión de placas amiloides; de lo contrario, los resultados de lecanemab deberían haber sido mucho más impresionantes. Gran parte del debate parece centrarse en si el amiloide puede considerarse la causa raíz de la enfermedad de Alzheimer. Y los ensayos clínicos son de ayuda limitada para responder a esa pregunta. A diferencia de muchos otros experimentos científicos, los ensayos de medicamentos son lentos e infrecuentes, y no suelen repetirse. Puede ser casi imposible determinar por qué un ensayo tuvo éxito o fracasó, especialmente si el ensayo fue mal diseñado o ejecutado, como algunos investigadores dicen que ha sido el caso con los ensayos de muchos medicamentos para el Alzheimer, especialmente Aduhelm. Más de una docena de medicamentos antiamiloides han fracasado en ensayos en humanos; más recientemente, Roche anunció que dos ensayos de su medicamento gantenerumab no retrasaron el declive clínico en personas con Alzheimer en etapa temprana. Una posibilidad podría ser que el amiloide juega sólo un pequeño papel en la mayoría de los casos de la enfermedad de Alzheimer. O tal vez los pacientes en los ensayos estaban demasiado avanzados en la progresión de su enfermedad. O tal vez los medicamentos en realidad no eliminaron el amiloide en absoluto: pocos ensayos habían probado directamente el impacto en las placas amiloides antes de los ensayos de Aduhelm.

Science, Nov 16, 2022 7:00 AM

### CODEX GENETICS FIRMA UN ACUERDO DE DISTRIBUCIÓN PARA LAS PRUEBAS DE CÁNCER DE **GUARDANT HEALTH EN ASIA**

Codex Genetics ha firmado como distribuidor exclusivo de las pruebas oncológicas de precisión de Guardant Health en Hong Kong y Macao. Según Codex, con sede en Hong Kong, el acuerdo incluye las pruebas de biopsia líquida Guardant360 para el perfil de mutación de tumores sólidos, Guardant Reveal para la enfermedad residual y la monitorización de recurrencia en pacientes con cáncer colorrectal en etapa temprana, y Guardant360 Response para predecir las respuestas de los pacientes a la inmunoterapia y la terapia dirigida, así como el panel de perfiles genómicos Guardant TissueNext basado en tejidos.

Los términos financieros y de otro tipo no fueron revelados. A principios de este año, Guardant, con sede en Palo Alto, California, se asoció con la firma china de laboratorios clínicos Adicon para ofrecer sus ensayos genómicos de cáncer en China.

### MDIC Y HORIZON DISCOVERY SE ASOCIAN PARA PRUEBAS DE CÁNCER BASADAS EN NGS

El Consorcio de Innovación de Dispositivos Médicos anunció el miércoles que se asociará con la compañía Horizon Discovery de PerkinElmer para crear muestras somáticas de referencia que podrían avanzar en el diagnóstico de cáncer basado en secuenciación de próxima generación (NGS). Las muestras de referencia de oncología están destinadas a simplificar y apoyar la validación de las pruebas de cáncer basadas en NGS. Horizon utilizará tecnologías basadas en CRISPR para diseñar 10 muestras somáticas de referencia, cada una para una variante genética diferente que está clínicamente asociada con un determinado tipo de cáncer. La organización anunció previamente planes para diseñar estas variantes en una línea celular humana altamente caracterizada, GM24385. Esas muestras se someterán a caracterización y validación en colaboración con el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología y probablemente estarán disponibles comercialmente en Horizon a principios de 2024.

La asociación es un producto de la Iniciativa de Muestras de Referencia Somáticas (SRS) del MDIC, que se lanzó en agosto para mejorar la precisión de los diagnósticos de cáncer basados en NGS y crear muestras de referencia disponibles públicamente y una biblioteca de recursos de datos genómicos globales. El MDIC, que es una asociación público-privada para el avance de la ciencia reguladora de dispositivos médicos, dijo que los datos de caracterización creados a través de la asociación serán accesibles a través de bases de datos públicas. La asociación combina las capacidades de Horizon Discovery en el desarrollo y fabricación de muestras de referencia con la experiencia del MDIC en la creación y difusión de métodos y herramientas para avanzar en las tecnologías médicas. La iniciativa está financiada en parte por la Fundación Gordon y Betty Moore, el National Philanthropic Trust, Illumina y Quidel.

### NUEVA HERRAMIENTA PARA EVALUAR EL COSTE DE LAS PRUEBAS DE ctDNA

Un marco para calcular el coste de las pruebas de ADN tumoral circulante en diferentes flujos de trabajo se presenta en el Journal of Molecular Diagnostics, proporcionando una herramienta que puede ayudar a los laboratorios y hospitales a tomar decisiones de inversión informadas. A medida que las pruebas de ctDNA se utilizan cada vez más en la atención del cáncer, la estimación de su costo total, un requisito para el reembolso y la implementación, sigue siendo un desafío debido a las variaciones en los flujos de trabajo. Para ayudar a superar este problema, los investigadores del Instituto del Cáncer de los Países Bajos desarrollaron un marco que proporciona un cálculo de costo total consistente para las pruebas de ctDNA en diferentes flujos de trabajo y plataformas de diagnóstico, incluidos aspectos como personal, materiales, gastos generales y fallas, teniendo en cuenta el volumen de pruebas. Los desarrolladores del marco también proporcionan una herramienta de acceso abierto para permitir cálculos específicos de laboratorio para explorar los costos totales de los parámetros de flujo de trabajo específicos de las pruebas de ctDNA. Esto puede apoyar las decisiones de inversión en la práctica clínica, así como el cálculo de los costos de las pruebas de ctDNA para futuros estudios de coste-efectividad.

Kramer A et al. A Micro-Costing Framework for Circulating Tumor DNA testing In Dutch Clinical Practice. J Mol Diag, November 16, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.10.004.

### GENOME INSIGHT Y EL HOSPITAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SEÚL COLABORAN EN EL ESTUDIO WGS PARA DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER **PEDIÁTRICO**

Genome Insight está colaborando con el Hospital de la Universidad Nacional de Seúl para estudiar el diagnóstico basado en la secuenciación del genoma completo para cánceres sólidos pediátricos.

Bajo la asociación, Genome Insight y Kun-hee Lee Child Cancer & Rare Disease Project Team desarrollarán conjuntamente un flujo de trabajo de diagnóstico de cáncer sólido pediátrico WGS, que incluye la recolección de muestras, el análisis multiómico y la utilización clínica. El estudio tendrá como objetivo mejorar la calidad y la precisión del diagnóstico de cáncer sólido pediátrico y la selección del tratamiento. Genome Insight proporcionará apoyo bioinformático para información clínica basada en genomas de pacientes y para reemplazar los informes en papel.

Genome Insight, un spin-out del Instituto Avanzado de Ciencia y Tecnología de Corea (KAIST), se mudó recientemente a San Diego desde Corea del Sur. La firma ofrece una rápida curación de datos de secuenciación del genoma completo para el cáncer y las enfermedades raras. Recaudó \$23 millones en financiamiento de la Serie B en abril.

### ASA REN SE ASOCIA CON G42 HEALTHCARE PARA PROMOVER LA GENÓMICA Y LA BIOINFORMÁTICA EN INDONESIA

La compañía indonesia de genotipado Asa Ren formó una asociación con G42 Healthcare para desarrollar y promover la secuenciación genómica y la bioinformática en Indonesia en apoyo de la Iniciativa Biomédica y de Ciencia del Genoma del país. Los socios firmaron su memorando de entendimiento en un evento paralelo a la cumbre del Grupo de los 20 en Yakarta.

Las empresas emplearán el genotipado de microarrays y la secuenciación del genoma completo a medida que Indonesia busca construir infraestructuras para la medicina de precisión. También esperan crear un biobanco de genomas, así como una línea de análisis de secuenciación de próxima generación. Esta asociación impulsará una transformación en la industria genómica de Indonesia y elevará todo el ecosistema de atención médica y biotecnología para ofrecer valor a largo plazo con las tecnologías y experiencia combinadas de G42 Healthcare y Asa Ren.

Esta asociación con Asa Ren permitirá el apoyo a las iniciativas nacionales de genómica y hará realidad la visión compartida de ofrecer datos completos del genoma, conocimientos biológicos y resultados de atención médica para la prestación de atención médica personalizada y preventiva en Indonesia.

G42 Healthcare, con sede en Abu Dhabi, es una empresa de tecnología de la salud que tiene como objetivo desarrollar el sector de la salud en los Emiratos Árabes Unidos y más allá utilizando inteligencia artificial, investigación científica y tecnología en genómica, salud digital, diagnóstico y ensayos clínicos.

### ¿PODRÍA HABER UN MEJOR TRATAMIENTO PARA LAS **RECAÍDAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?**

¿Qué se debe hacer si un paciente con esclerosis múltiple sufre una recaída aguda, pero el tratamiento estándar con metilprednisolona no produce ninguna mejoría? Tal como está, las pautas recomiendan un segundo ciclo del esteroide en una dosis doble. Un estudio alemán ha demostrado que las capacidades visuales, motoras y sensoriales se retienen mejor a través de la inmunoadsorción, un hallazgo importante para actualizar las pautas actuales.

Se han logrado avances significativos en los últimos 20 años en la terapia inmunomoduladora a largo plazo de la esclerosis múltiple. Sin embargo, no se puede decir lo mismo del tratamiento de las recaídas agudas. La práctica común todavía implica la administración de altas dosis intravenosas de metilprednisolona, 1000 mg diarios durante 3-5 días consecutivos. Sin embargo, aproximadamente el 25% de los pacientes responden de manera insuficiente a este primer ciclo.

Por lo tanto, las pautas recomiendan un segundo ciclo de dosis doble. Solo si ese segundo ciclo no resulta en ninguna mejora, la inmunoadsorción (una forma de aféresis) se sugiere como alternativa. La inmunoadsorción es un procedimiento extracorpóreo que elimina (auto)anticuerpos y complejos inmunitarios para tratar enfermedades autoinmunes o rechazos de trasplante de órganos sólidos. El plasma se separa continuamente de los componentes celulares de la sangre y pasa sobre un adsorbedor que se une a las sustancias patógenas. Por lo tanto, se "limpia" y se puede volver a poner en circulación.

Pfeuffer, S., Rolfes, L., Wirth, T. et al. Immunoadsorption versus double-dose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. J Neuroinflammation 19, 220 (2022). https://doi.org/10.1186/s12974-022-02583-y.

### CAMBIOS EN EL NUEVO CONSENSO DE EXPERTOS SOBRE HELICOBACTER PYLORI

Expertos en Maastricht, Países Bajos, han actualizado el informe de consenso de Helicobacter pylori 2017, ahora conocido como el Informe de Consenso de Maastricht VI / Florencia. publicado en agosto de 2022, el documento y sus cambios se abordaron recientemente en la 30ª Semana Europea de Gastroenterología en Viena, Austria.

La gastritis por H. pylori es una enfermedad infecciosa. H. pylori infecta a más de la mitad de la población mundial. Esta enfermedad infecciosa se incluye ahora en la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, que, en principio, recomienda que todos los pacientes infectados reciban tratamiento. H. pylori causa gastritis, independientemente de sus síntomas o complicaciones. Está involucrado en el desarrollo de úlceras pépticas, dispepsia y cánceres de estómago (adenocarcinoma y linfoma MALT). También puede estar involucrado en algunas anemias por deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y púrpura trombocitopénica idiopática.

¿Es esta la estrategia correcta para la dispepsia no investigada? Aunque esta estrategia no ha sido aprobada en Francia, debido al bajo coste de las endoscopias gastrointestinales (GI), los expertos recomiendan el uso de la llamada estrategia de "prueba y tratamiento" para pacientes menores de 50 años que tienen síntomas no investigados de dispepsia y no tienen síntomas de alarma. En pacientes dispépticos mayores de 50 (45-55) años, particularmente pacientes con factores de riesgo coexistentes, se recomienda la endoscopia digestiva alta. Una prueba diagnóstica no invasiva positiva (serología, prueba de aliento con urea, pruebas de antígeno en heces) debe provocar terapia de erradicación de H. pylori, sin uso rutinario de endoscopia. En áreas donde la prevalencia de H. pylori es baja, la endoscopia no es necesaria en la investigación inicial de la dispepsia.

Los pacientes cuyos síntomas están relacionados con una úlcera péptica o dispepsia asociada a H. pylori experimentarán una mejora marcada una vez que H. pylori haya sido erradicado. Solo los pacientes cuyos síntomas persisten deben ser remitidos para endoscopia gastrointestinal. En el caso de un examen endoscópico normal y síntomas persistentes de dispepsia a pesar de la erradicación de H. pylori, se puede hacer un diagnóstico de dispepsia funcional.

Los tratamientos antibióticos empíricos deben evitarse tanto como sea posible. La susceptibilidad a los antibióticos es una consideración clave. Durante mucho tiempo, requirió cultivos bacteriológicos difíciles que estaban disponibles solo en un número limitado de centros expertos. Hoy en día, se pueden utilizar técnicas de biología molecular simples y rápidas, disponibles en la mayoría de los laboratorios de bacteriología, para evaluar de manera fiable la resistencia de H. pylori a macrólidos, quinolonas, rifampicina y tetraciclina (mediante la detección de mutaciones genéticas de la cepa que es resistente a los antibióticos). En vista de la disponibilidad actual de estas técnicas de biología molecular, los expertos de Maastricht recomiendan encarecidamente probar las cepas de H. pylori para que las terapias antibióticas puedan proponerse como la primera línea de tratamiento y para evitar el uso empírico de antibióticos tanto como sea posible.

La erradicación aún debe verificarse al menos 1 mes después de completar el tratamiento. Con este fin, el paciente no debe tomar inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los 14 días anteriores a la prueba de erradicación.

La terapia cuádruple a base de bismuto se recomienda como tratamiento de primera línea en Francia. La versión 2022 de las recomendaciones de Maastricht ha establecido los datos para decidir sobre el tratamiento de primera línea. Si la cepa no se puede probar, la estrategia de tratamiento depende del nivel de resistencia a los macrólidos en la región o país en cuestión. Por lo tanto, en regiones donde la resistencia a los macrólidos es superior al 15% (es del 20% en Francia), se recomienda una terapia cuádruple a base de bismuto como tratamiento de primera línea. Este tratamiento consiste en omeprazol, sal de bismuto, tetraciclina y metronidazol.

Aunque la mayoría de los estudios han demostrado que el tratamiento puede ser tan corto como 10 días, los expertos recomiendan 14 días de tratamiento. Cuando se requiere una terapia cuádruple sin bismuto, se recomienda una terapia concomitante que dura 14 días que combina un IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol.

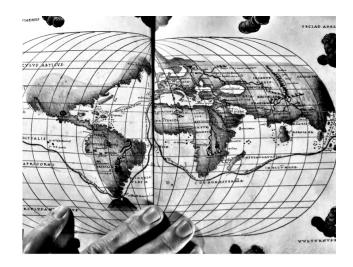
Si uno de estos dos tratamientos de primera línea no tiene éxito, la opción no seleccionada inicialmente debe prescribirse como tratamiento de segunda línea. Alternativamente, se podría proponer un tratamiento basado en quinolonas.

# VOCES



### GAIA

### **MIGUEL NIETO**



Dicen que habláis de mí. Eso dicen: que habláis de mí, de mis angustias. No de las vuestras. Dicen que habláis de lo mal que me tratáis. Eso dicen, decís. Pero en realidad no habláis de mí: no habláis de la Tierra, del Planeta, sino sólo del clima. Que tiene fiebre. Vuestros dirigentes dicen que hablan de mí, pero yo no les oigo. No os oigo. Habláis mucho, pero no hacéis nada.

Sí, soy yo: la tierra que pisas, los océanos que surcas, el aire que respiras, el fuego de tu existencia. Empezasteis con esto de las conferencias del clima hace exactamente medio siglo en Estocolmo. Treinta años después, en Río, a ritmo de samba, la llamasteis de la Tierra, y ahora en Sharm el Sheij, ya del cambio climático. ¿Estáis asustados o sólo se trata de aparentarlo? Porque en éstas últimas décadas de conciencia medioambiental os lo habéis tomado -reconocedlo- a chacota. Ahora también. Conferencias para vender el humo que no lográis reducir. Emisiones de efecto invernadero le llamáis.

No puedo decir que me pille por sorpresa. No a mí, que llevo eones de sabiduría a mis espaldas. Que llevo milenios comprobando vuestra torpeza. Vuestra estupidez. Habláis, memos, de un cambio climático que reducís a una cuestión de porcentajes –emitamos menos gases de mierda a la atmósfera–, y de grados: no podemos superar 1,5 Celsius de aquí a 1950. El efecto invernadero como una maldición cuando es lo que os permite vivir. A costa de mí. Sin mi atmosfera vosotros, 8.000 millones de pululantes y creciendo, no existiríais. Estaríais a 18 grados bajo cero. Ahora, fíjate, os cocéis.

Os reunís de nuevo para hablar del clima y parece que estáis más acojonados. Motivos hay. Cada vez son más frecuentes y más letales fenómenos meteorológicos que forman parte de vuestra existencia: olas de calor, tormentas, sequías, inundaciones, incendios, huracanes, erupciones, terremotos... Siempre han formado parte de vuestra existencia. Desde que el mundo es mundo. Me maltratáis. Mucho. Constantemente. Y yo soy la Tierra: vuestra madre. Al desescombro climático oponéis planes de batalla, una querra al calentamiento global. Parece -hay que joderse- que es el clima quien os quiere aniquilar.

Veréis, mendrugos, que no os enteráis: la muerte llegará del agua. Porque la tierra es más aqua que tierra. El aqua de los polos que se derrite y anegará costas e islas. El agua que no cae del cielo y os dejará secos los campos y las bocas. El agua que cae del cielo con saña y os inunda con mareas y tormentas asoladoras. El agua de vuestros ríos que habéis convertido en sumideros. "Ay, pare, que el río ya canta". El agua que torna ácida y mata algas, corales, peces.... Agua de mares que disuelven la mitad de la emisión de vuestros gases pérfidos.

No paráis de hablar mientras las lenguas de glaciar quedan mudas. En las próximas dos décadas morirán 250.000 personas sólo por estos desajustes así les llamáis- del clima. Morirán 50.000 especies al año y no habrá trigo que echarse al mortero. Las migraciones del agua en busca del agua, huyendo de la aniquilación, serán bíblicas. Pero ahí seguiréis, parloteando sobre el cambio climático sin hacer nada. Como esta vez. Estáis al borde del acantilado, os empujáis y sólo debatís cuan profundo es el precipicio, quienes caerán primero. Pues les pagamos y asunto resuelto. Pero no por ahora, claro. Hay que estudiarlo. Lo dejamos para el próximo cónclave, a ver si hay otra fumata negra. Ya asumís que vienen 'desastres inevitables', como hambrunas tectónicas. Mientras, bobos, que sois unos bobos, seguís con el mantra de que aún hay tiempo, de que entre todos podemos, que somos conscientes de la tragedia en ciernes...

Algunos me llaman Gaia. Dicen que yo, aquí la Tierra, soy un ser vivo que sufre y reacciona. Que Gaia, la madre que os parió, ya os castiga. ¡Qué más quisiera yo! Vi extinguirse a los dinosaurios, pero vosotros no necesitáis meteoritos. Qué va: vosotros os matáis solitos. Cuando los gases de invernadero muten sólidos y me convirtáis en un horno crematorio; cuando todo sea alquitrán y no exista bicho viviente, sólo entonces, me largáis lo del Antropoceno. Vuestra fatídica Era. Entonces diréis que el clima, que yo misma, os hemos aniquilado. De poco les va a servir a los pocos que anden por Marte. Disfrutando de bonitas vistas a un planeta que ya no será azul. Pero que volverá a serlo. Sin vosotros, claro.







### LÍOS DE BRAGAS Y CALZONCILLOS

### **LOURDES MANSOUL**

Dicen algunas estadísticas -que nunca revelan dónde se hicieron ni a quién preguntaron- que el 80% de las parejas son infieles. No especifican qué lado peca más. Antiquamente parece que eran los hombres los más dados a buscar experiencias fuera del lecho conyugal; pero ahora, con los tiempos que corren, es difícil saber quién es más proclive a la experimentación extramarital.

Está todo sexualmente tan revuelto que es frecuente ver cómo cualquier quinceañera acorrala al primero que se le pone a tiro, lo magrea, lo endurece y le pone la diana a huevo para una penetración furtiva. Esto que, de hacérselo a una mujer, sería una violación legalmente punible -de acuerdo a nuestras sesgadas leyes-, cuando se le hace a un hombre es un trofeo para quien lo hace y un placer para la mayoría de las víctimas, aunque siempre hay alguno que se siente ofendido por el acoso. Las feministas han establecido que violar a un hombre no solo no es delito sino casi una heroicidad; y nuestros legisladores -víctimas de la presión mediática, política o de las duras faldas a las que se someten-sucumben a la corriente medioambiental postulando leyes asimétricas donde la igualdad de derechos y obligaciones solo corre en una dirección.

Luego viene la parte narrativa de violadores o heroínas. Un ilustre erudito norteamericano, de aquellos que trabajaban para Kennedy y Johnson, afirmaba que solo un canalla dice la verdad sobre sus líos de faldas. Generalmente, los canallas mienten y, sobre todo, magnifican sus hazañas, quizá para minimizar sus complejos de inferioridad o sus frustraciones personales.

La gran pregunta que merece ser planteada es por qué la gente es infiel, aunque nunca encontremos una respuesta categórica fiable. La infidelidad surge de la insatisfacción, de la desconfianza, de la falta de amor, del maltrato, de la desatención. También puede surgir como fórmula de venganza para castigar al que engañó primero. A la infidelidad sigue la decepción, el desasosiego, el incremento de la distancia emocional, la confusión mental, la pérdida de complicidad en la pareja, las comparaciones disruptivas, el cansancio, la apatía sexual y -en al menos un 20-30% de los casos- la ruptura definitiva.

Las mujeres -inteligentemente- toleramos mejor la infidelidad que los hombres para luego someterlos al tercer grado de nuestra venganza con el fin de hacerles pagar la deslealtad al amor y a la supuesta exclusividad que un día prometieron. Las mujeres -aparentemente- perdonamos más, pero tenemos una memoria prodigiosa para refrescar la traición a los traidores y tomarnos la revancha cuando nos conviene. Las mujeres -astutamente- somos más hábiles que los hombres para gestionar los desarreglos conyugales porque tenemos un sentido de la responsabilidad mayor y porque consideramos la estabilidad familiar un pilar fundamental para la educación y desarrollo de nuestros hijos, aunque tengamos que tragar con ruedas de molino, hacer que no vemos manchas de rímel o carmín en el cuello de la camisa, chupetones en el pescuezo, chancros místicos, y oler colonia ajena en los calzoncillos de nuestros cónyuges en noches de desmadre aislado o perpetuo; pero nunca olvidamos, ni perdemos el olfato.

En no pocas ocasiones la culpabilidad es bilateral. No se puede establecer como dogma, pero en la inmensa mayoría de los casos cuando una pareja entra en barrena todas las partes tienen algo de lo que arrepentirse.

Si profundizamos en las causas primarias de la infidelidad, a lo mejor acabamos aterrizando en la ley de la jungla, en la genómica de las bestias salvajes, donde el macho casi siempre ostenta el privilegio del dominio soberano sobre las hembras de la manada. Tratándose de la especie humana, habría que considerar que la monogamia versus poligamia tiene un importante componente cultural, educativo, religioso y moral. Sin querer ser demagógica, yo diría que lo más probable es que el resultado final sea un compendio de todas esas complejas cosas juntas.

Detrás de las causas primarias, sean endógenas, exógenas o reactivas, siempre hay que considerar el reducto de la conciencia personal. En este territorio -tan profundamente individual- solo cabría decir que si has prometido ser una cosa y eres otra, quizá te esté fallando el principio de honradez; pero todo es debatible, especialmente en esta sociedad tan poco seria y voluble, dónde ni la identidad sexual es permanente. Igual que ahora puedes elegir sexo, también puedes elegir ser fiel o un hijo de puta desleal. Todo vale cuando la moralidad es un felpudo.

### 11

### RECONOCIMIENTOS



### EUROESPES RECIBE EL DIPLOMA DE EMPRESA **INNOVADORA**

En el marco de las investigaciones sobre el desempeño empresarial en Galicia, que realiza anualmente el Consorcio de la Zona Franca de Vigo, EuroEspes ha sido identificada por cumplir los criterios de Empresa Innovadora y Empresa Circular en 2022, según el Indicador ARDAN. Sólo un 4% de las más de 35 000 empresas analizadas en Galicia consigue superar los exigentes parámetros requeridos para obtener estos reconocimientos.

David Regades Fernández, Delegado Especial del Estado en el Consorcio de la Zona Franca de Vigo, es la persona que lidera este compromiso de la Zona Franca de Vigo con el tejido empresarial de Galicia.





### EUROESPES, S.A.

ha obtenido el indicador ARDÁN

EMPRESA CIRCULAR 2022

Las Empresas Circulares son aquellas que implementan una estrategia de economía circular, para lo cual establecen colaboraciones con grupos de interés, e incorporan critérios circulares en el consumo de recursos, en el diseño y producción de sus productos y, en general, en el conjunto de sus procesos productivos.

En Vigo, a 1 de octubre de 2022



## 1 2 EVENTOS



### XXVIII PREMIO PELAYO PARA JURISTAS DE **RECONOCIDO PRESTIGIO**



El Dr. Ramón Cacabelos asistió a la entrega del XXVIII Premio Pelayo para Juristas de Reconocido Prestigio, junto con un selecto grupo de personalidades del mundo político, jurídico, académico y empresarial, seleccionadas por la Mutua Pelayo.

Este año, el premio fu otorgado a Dña. María Luisa Segoviano Astaburuaga, Presidenta de la Sala Cuarta del Tribunal Supremo. El jurado, presidido por Antonio Garrigues Walker, estaba formado por José Boada, Presidente de Honor de la Fundación Pelayo; María Emilia Casas Baamonde, Presidenta Emérita del Tribunal Constitucional; Juan Luis Cebrián Echarri, Académico de Número de la Real Academia Española; Juan Carlos Domínguez Nafría, Rector Honorario de la Universidad Ceu San Pablo; Ana María Ferrer García, Magistrada de la Sala Segunda del Tribunal Supremo; Joaquín de Fuentes Bardají, Socio de Alemany, Escalona & De Fuentes; Consuelo Madrigal Martínez-Pereda, Fiscal de la Sala Segunda del Tribunal Supremo; Araceli Manges Martín, Catedrática de Derecho Internacional Público y Relaciones Internacionales; Victoria Ortega Benito, Presidenta del Consejo General de la Abogacía Española; Juan Antonio Ortega Díaz-Ambrona, Consejero Ejecutivo de Estado; Antonio Pau Pedrón, Secretario General de la Real Academia de Jurisprudencia y Legislación; Encarnación Roca Frías, Vicepresidenta Emérita del Tribunal Constitucional; y Joaquín Tornos Mas, Catedrático de Derecho Administrativo de la Universidad de Barcelona. Como secretaria actuó María José Esteban Luis, Letrada y Directora de Personal y Cultura de Pelayo.





Bajo la Presidencia de Honor de Su Majestad el Rey, los componentes de la mesa presidencial fueron Ander Gil García, Presidente del Senado; Pedro González Trevijano Sánchez, Presidente del Tribunal Constitucional; Rafael Mozo Muelas, Presidente del Consejo General del Poder Judicial, Ángel Gabilondo, Defensor del Publo, Antonio Garriguez Walker, Presidente del Jurado; y Francisco Lara Martín, Presidente de Pelayo Mutua de Seguros.

La encargada de presentar la semblanza de la galardonada fue María Emilia Casas Baamonde, Presidenta Emérita del Tribunal Constitucional.

Entre las muchas distinciones y méritos de María Luisa Segoviano Astaburuaga, destaca su papel como Presidenta de la Sala de los Social del Tribunal Superior de Justicia de Castilla y León, Magistrada del Tribunal Supremo, Presidenta de la Sala Cuarta del Tribunal Supremo (primera mujer en ocupar la presidencia de una sala del Alto Tribunal), su compromiso social y su intensa actividad académica.

El Premio Pelayo para Juristas de Reconocido Prestigio es uno de los galardones más distinguidos de nuestro país.





CRONOLOGÍA DE LOS PREMIO PELAYO

Premio	Año	Galardonado	Cargo
I	1995	Fernando Sánchez Calero	Catedrático de Derecho Mercantil
II	1996	Enrique Ruiz Badillo	Magistrado del Tribunal Constitucional
III	1997	Rafael Martínez Emperador	Magistrado del Tribunal Supremo
IV	1998	Eduardo García de Enterría	Catedrático de Derecho Administrativo
V	1999	Aurelio Menéndez Menéndez	Catedrático de Derecho Mercantil
VI	2000	Manuel Alonso Olea	Catedrático del Derecho del Trabajo
VII	2001	Fernando Garrido Falla	Magistrado del Tribunal Constitucional
VIII	2002	Manuel Jiménez de Parga	Catedrático de Derecho Político
IX	2003	Landelino Lavilla Alsina	Consejero Permanente del Consejo de Estado
X	2004	Manuel Albadalejo García	Catedrático de Derecho Civil
XI	2005	Manuel Diez de Velasco	Catedrático de Derecho Internacional
XII	2006	María Emilia Casas Baamonde	Presidenta del Tribunal Constitucional
XIII	2007	Miguel Herrero y Rodríguez de Miñón	Letrado Mayor del Consejo de Estado
XIV	2008	Joaquín Ruíz-Giménez	Primer Defensor del Pueblo Español
XV	2009	Juan Antonio Xiol Rios	Presidente de la Sala Primera del Tribunal Supremo
XVI	2010	Gregorio Peces-Barba	Catedrático de Filosofía del Derecho
XVII	2011	Francisco Rubio Llorente	Presidente del Consejo de Estado
XVIII	2012	Juan Antonio Ortega Díaz- Ambrona	Consejero Electivo de Estado
IXX	2013	Miguel Rodríguez-Piñero	Consejero Permanente-Presidente de la Sección Segunda del Consejo de Estado
XX	2014	Manuel Olivencia Ruiz	Catedrático Emérito de Derecho Mercantil
XXI	2015	Fernando Ledesma	Consejero permanente-Presidente de la Sección Cuarta del Consejo de Estado
XXII	2016	Eduardo Torres-Dulce	ExFiscal General del Estado
XXIII	2017	Antonio Hernández-Gil	Catedrático de Derecho Civil
XXIV	2018	Encarnación Roca Trías	VicePresidenta del Tribunal Constitucional
XXV	2019	Antonio Garrigues Walker	Presidente de Honor de Garrigues Abogados
XXVI	2020	Tomás de la Cuadra- Salcedo	Catedrático de Derecho Administrativo
XXVII	2021	Araceli Mangas Martin	Catedrática de Derecho Internacional Público y Relaciones Internacionales
XXVIII	2022	María Luisa Segoviano Astaburuaga	Presidenta de la Sala Cuarta del Tribunal Supremo

## 13

### PUBLICACIONES CIENTÍFICAS



Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery?, Expert Opinion on Drug Discovery, DOI:10.1080/17460441.2022.203372 4 (2022).

https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2033724.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. En: Epigenetics of Stress and Stress Disorders. Youssef NA(Ed). Chapter 20. Academic Press/Elsevier. https://doi.org/10.1016/ B978-0-12-823039-8.00012-5 (2022).

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).

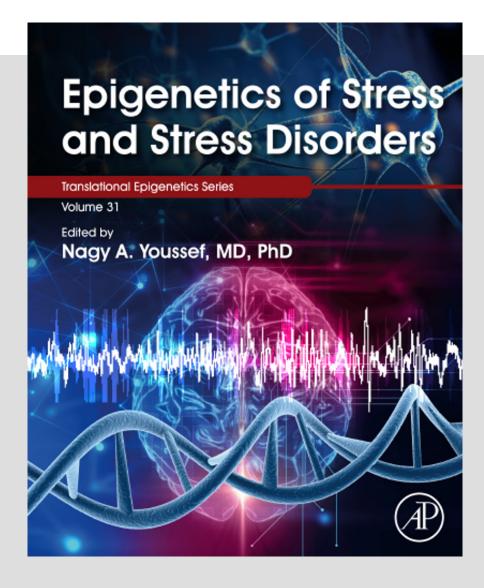
Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Qing Y (Ed). Methods in Molecular Biology, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022).

Cacabelos R. Preface. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2022; 22:1.

Cacabelos R. Preface. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2022; 19:1.

Cacabelos R. Pharmacogenetics for improving efficacy and safety in drug development and for reducing costs in Alzheimer's disease. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2022; 19:3-6.

Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Nosustrophine: An epinutraceutical bioproduct with effects on DNA methylation, histone acetylation and sirtuin expression in Alzheimer's disease. Pharmaceutics 2022, 14, 2447. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112447.



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

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

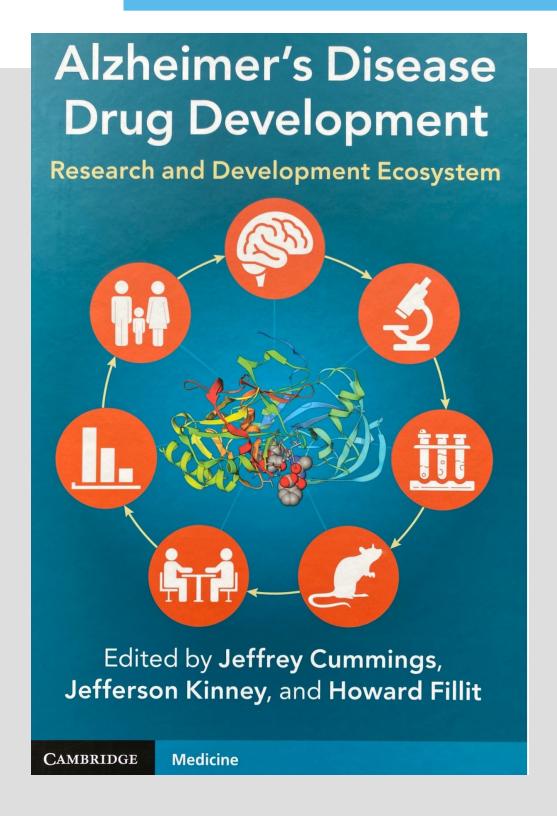




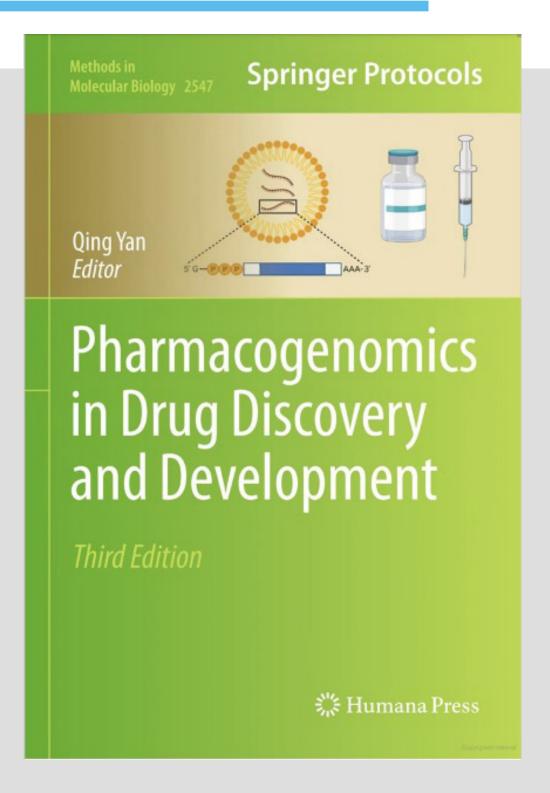
Pharmacogenetics for improving efficacy and safety in drug development and for reducing costs in Alzheimer's disease.

Author(s): Ramón Cacabelos\*

DOI: 10.2174/1875692119666220603154831



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



Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Qing Y (Ed). Methods in Molecular Biology, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022).





Article

### Nosustrophine: An Epinutraceutical Bioproduct with Effects on DNA Methylation, Histone Acetylation and Sirtuin Expression in Alzheimer's Disease

Olaia Martinez-Iglesias \*.1, Vinogran Naidoo 1, Iván Carrera, Lola Corzo and Ramón Cacabelos

EuroEspes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Bergondo, Corunna, Spain

- Correspondence: epigenetica@euroespes.com
- † These authors contributed equally to this work.

Abstract: Alzheimer's disease (AD), the most common cause of dementia, causes irreversible memory loss and cognitive deficits. Current AD drugs do not significantly improve cognitive function or cure the disease. Novel bioproducts are promising options for treating a variety of diseases, including neurodegenerative disorders. Targeting the epigenetic apparatus with bioactive compounds (epidrugs) may aid AD prevention treatment. The aims of this study were to determine the composition of a porcine brain-derived extract Nosustrophine, and whether treating young and older trigenic AD mice produced targeted epigenetic and neuroprotective effects against neurodegeneration. Nosustrophine regulated AD-related APOE and PSEN2 gene expression in young and older APP/BIN1/COPS5 mice, inflammation-related (NOS3 and COX-2) gene expression in 3-4-month-old mice only, global (5mC)- and de novo DNA methylation (DNMT3a), HDAC3 expression and HDAC activity in 3-4-month-old mice; and SIRTI expression and acetylated histone H3 protein levels in 8-9-month-old mice. Mass spectrometric analysis of Nosustrophine extracts revealed the presence of adenosylhomocysteinase, an enzyme implicated in DNA methylation, and nicotinamide phosphoribosyltransferase, which produces the NAD+ precursor, enhancing SIRT1 activity. Our findings show that Nosustrophine exerts substantial epigenetic effects against ADrelated neurodegeneration and establishes Nosustrophine as a novel nutraceutical bioproduct with epigenetic properties (epinutraceutical) that may be therapeutically effective for prevention and early treatment for AD-related neurodegeneration.

Citation: Martinez-Iglesias, O.: Naidoo, V.; Carrera, I.; Corzo, L.; Cacabelos, R. Nosustrophine: An Epinetraceutical Bioproduct with Effects on DNA Methylation. Histone Acetylation and Sirtuin. Expression in Alzheimer's Disease. Thermacouties 2022, 14, 2447. https://doi.org/10.3390/ pharmacoutics14112447

Academic Editor: Xiaoyong Wang

Keywords: Alzheimer's disease; DNA methylation; epinutraceutical; HDAC; PSEN2; Sirtuin; 3xTg-AD









an Open Access Journal by MDPI

### Genomics of Brain Disorders 4.0

### **Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

### Deadline

15 December 2022

Special sue

mdpi.com/si/117935







an Open Access Journal by MDPI

New Trends in Pharmaceutical Science

### **Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

### Deadline

26 August 2022

**Special**sue



JOURNAL OF **EXPLORATORY** RESEARCH IN **PHARMACOLOGY** Volume 6 Issue 3. September 2021

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

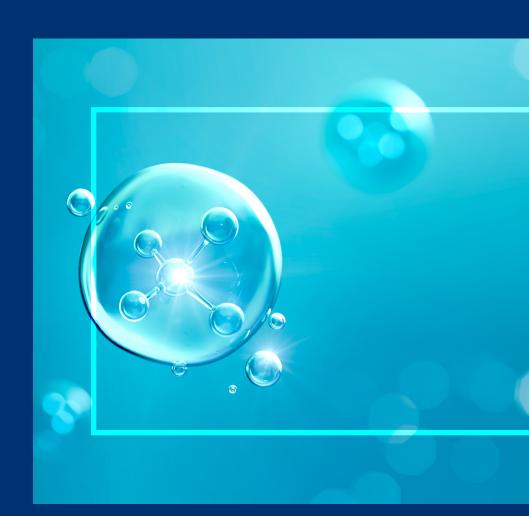
Prof. Ben J. Gu

The Florey Institute of Neuroscience & Mental Health Parkville, Australia

eISSN: 2572-5505

## 14

### 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** 

TEL.:(+34) 900 922 300

E-MAIL: MADRID@EUROESPES.COM

















































### BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2021

ENERO - Nº08 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** 

Nol. 19 / Dicembre 2021 Boletín Médico EuroEspes Health

### BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2022

ENERO - N°20

FEBRERO - N°21

MARZO - N°22

ABRIL - N°23

MAYO - N°24

JUNIO - N°25

JULIO - N°26

AGOSTO - N°27

SEPTIEMBRE - N°28

OCTUBRE - N°29

**NOVIEMBRE - N°30** 



### **MYLOGY**





### **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**

Antidepresivos

Antidepresivos
 Antipsicóticos
 Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes
 Antiparkinsonianos
 Antidemencia
 Psicoestimulantes
 Antiepilépticos

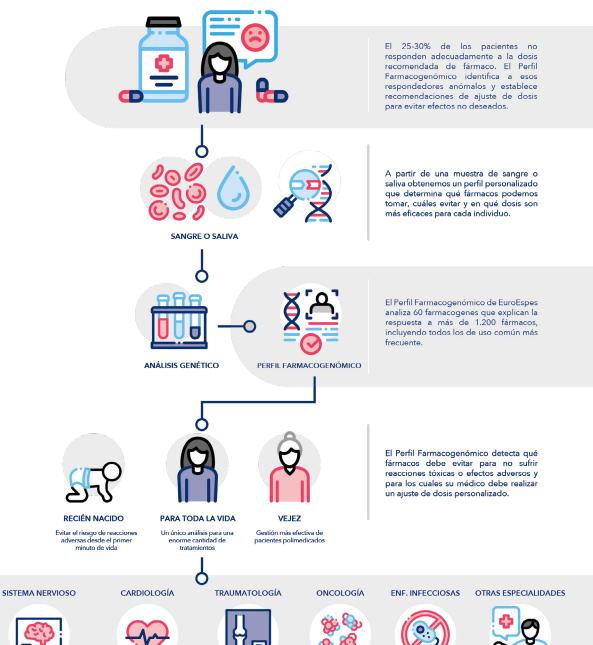
Antihipertensivos

Anthipertensivos
 Antiarritmicos
 Antirombóticos
 Inhibidores bomba de protones
 Betabloqueantes
 Bloqueantes canal de calcio
 Sistema renina - angiotensina
 Modificadores de lípidos

Analgésicos

Anaigesicos
 Anestésicos
 Anti-inflamatorios
 Corticosteroides





Antihistamínicos

Antidiabéticos
 Diuréticos
 Antiglaucoma

Antibióticos

Anti-infecciosos

Antineoplásicos



### **PgenP**

Perfil Genómico Personal

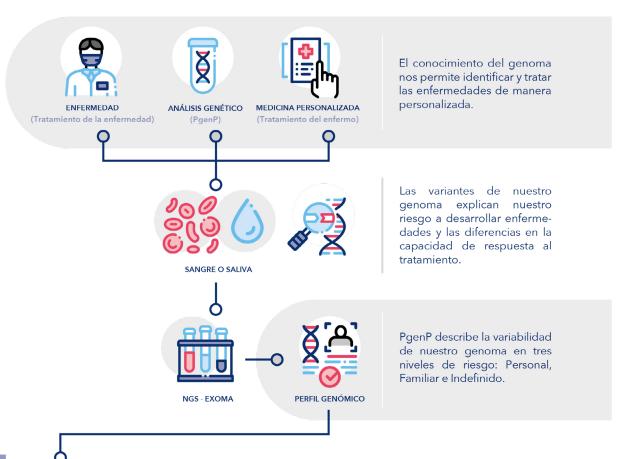
Genómica y Farmacogenómica



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

### **PERFIL GENÓMICO PERSONAL** (PgenP)







### 1. Variantes de riesgo personal

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



### 2. Variantes de riesgo familiar

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



### 3. Variantes de riesgo indefinido

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

### PRODUCTOS NUTRACEUTICOS DE EBIOTEC



### **LÍNEA MARINA**



Potenciador del sistema inmune. Inmunomodulador.



Energizante. Prometabólico. Inmunopotenciador.



Antiosteoporosis. Déficit de vitamina D.



Hipolipemiante. Anti-arterioesclerótico. Anti-oxidante.



Regulador del crecimiento celular.



### **LÍNEA HÍBRIDA**



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



Antianémico. Energizante. Prometabólico.



Potencia y satisfacción.



Hepatoprotector.



### **LÍNEA VEGETAL**



Con Vitamina E natural que protege a las células frente al daño oxidativo. Neuroprotector. Pro-dopaminérgico. Anti-parkinsoniano.

### **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