VOL. 32 / ENERO 2023

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

THE EUROESPES HEALTH MEDICAL JOURNAL

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias y
Medicina Genómica

CONTENIDOS

Editorial Enero

- El Cambio Necesario

01 Noticias EuroEspes

- Curso de Especialización en Medicina Genómica de la Universidad Continental
- Mylogy crece un 10%
- EuroEspes Health amplía su oferta de Servicios Médicos

02 Sistema Nervioso

- La actividad del *locus coeruleus* mejora el rendimiento del implante coclear
- La microglía regula el crecimiento y la integridad de la mielina del sistema nervioso central
- El atlas de células cerebelosas fetales humanas informa sobre el origen del meduloblastoma y la oncogénesis
- BRD8 mantiene el glioblastoma mediante la reprogramación epigenética de la red p53
- Cambios en el microbioma intestinal relacionados con la enfermedad de Parkinson
- Transcriptoma neuroinmune en trastornos cerebrales
- Neurodegeneración cerebral dependiente de APOE y Microbiota en un modelo animal de Tauopatía
- La secuenciación del exoma identifica variantes de riesgo para la enfermedad de Alzheimer
- Medina se agrega a β-amiloide vascular en la enfermedad de Alzheimer
- Nuevas IDEAS sobre las disparidades amiloide, raciales y demencia
- La ferroptosis microgial causa neurodegeneración cerebral
- Un sistema CRISPR-Cas13d dirigido al ARN atenúa el fenotipo en modelos de enfermedad de Huntington
- Contribución de los astrocitos a la neurodegeneración cerebral
- Astrocitos en el inicio y progresión de la epilepsia
- Dos vías sensoriales convergen para codificar el tacto
- Neuronas que promueven la recuperación de la parálisis causada por daño medular
- Una amplia desregulación transcriptómica ocurre en la corteza cerebral de los pacientes con Autismo

03 Cáncer

- La genómica espacial mapea la estructura, naturaleza y evolución de los clones de células cancerosas
- La coevolución del genoma y el epigenoma en el cáncer colorrectal
- Efecto de la microbiota intratumoral sobre la heterogeneidad espacial y celular en el cáncer

CONTENIDOS

- La genética y la anatomía modelan el perfil del cáncer de ovario
- Relojes epigenéticos, envejecimiento y cáncer

04 **Genómica**

- Firma genómica de la deficiencia reparadora del daño del ADN en la anemia de Fanconi en procesos neoplásicos
- La importancia del *APOE* en la enfermedad de Alzheimer
- *APOE4* altera la mielinización a través de la desregulación del colesterol en oligodendrocitos

05 **Farmacogenómica**

- Inmunoterapia Personalizada

06 **Seminario**

- Terapias celulares y trasplante de tejidos en trastornos neurológicos: la nueva hipótesis del biorreactor
- Terapia Génica en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Genética de los ritmos circadianos y el sueño

07 **Actualidad COVID-19**

- Nueva alarma por COVID Chino
- La inmunidad humoral heredada del SARS-CoV-2 induce la evolución convergente de Ómicron
- Parientes cercanos del MERS-CoV en murciélagos usan el receptor funcional ACE2
- Infección por SARS-CoV-2 y persistencia en el cuerpo humano y en el cerebro en la autopsia
- Las lecciones de Japón en el manejo de COVID-19
- El fiasco del Paxlovid como anti-COVID
- La vacunación contra la influenza revela huellas dimórficas sexuales de COVID-19
- Estimaciones mundiales del exceso de muertes por COVID-19
- La sombra de un COVID cerebral
- El COVID-19 grave causa envejecimiento cerebral
- Algunas vacunas anti-COVID podrían proteger al cerebro frente a la neuroinvasión viral
- Pagar a la población para que se vacune no parece ser contraproducente, pero plantea nuevas incógnitas que seducen a los políticos
- La nueva variante de Ómicron XBB.1.5 aumenta en Estados Unidos con gran poder evasivo

CONTENIDOS

- Spike y nsp6 son determinantes clave de la atenuación del SARS-CoV-2 Ómicron BA.1
- Errores congénitos de la OEA-RNasa L en el síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con el SARS-CoV-2 en niños

08 **Brevialia**

- La población mundial llega a los 8000 millones
- La genética marca la conducta de los perros
- Evolución de los testículos
- Un mecanismo para heredar el daño del ADN inducido por la radiación
- Las células senescentes dañan el cuerpo durante toda la vida
- Los depredadores microbianos forman un nuevo supergrupo de eucariotas denominado *Provora*
- Heredabilidad de los hábitos de consumo de tabaco y alcohol
- Una ruta intestino-cerebro dependiente del microbioma regula la motivación para el ejercicio
- Información estructural sobre el mecanismo del simportador de sodio/yodo
- Un atlas de metilación del ADN de tipos normales de células humanas
- Prometedores resultados del trasplante mitocondrial
- Genética de la domesticación del gato
- Disección de los *loci* genéticos subyacentes al tiempo de maduración del salmón del Atlántico
- Las herramientas CRISPR encontradas en miles de virus podrían impulsar la edición de genes
- Envejecimiento acelerado por presión emocional medioambiental: la epigenética en medio
- Identificación de factores ambientales que promueven la inflamación intestinal
- Un mecanismo autoinmune subyacente a una forma fatal de inflamación del corazón
- La obesidad confiere memoria a los macrófagos que promueven la degeneración macular asociada a la edad
- El gen humano vinculado a cerebros más grandes nació de un ADN aparentemente inútil

09 **Mercado de la Salud**

- Abuso de poder, negligencia y fraude en las agencias estatales responsables de la aprobación de fármacos: La FDA como paradigma
- La FDA ya no exige pruebas en animales antes de los ensayos de medicamentos en humanos: La presión social parece vencer a la razón científica
- El nuevo aerosol nasal para la migraña aguda decepciona en un ensayo de fase 3
- El diseño de drogas podría convertirse en armas

CONTENIDOS

- El milagro anti-Obesidad de Semaglutida esconde incógnitas
- La ambición de alargar la vida
- Polémica aprobación de un nuevo medicamento para el Alzheimer
- Primera vacuna contra la Loque Americana de abejas
- ¿Por qué no se usa más la vacuna contra la malaria?
- La vacuna contra el dengue ya está lista para su aplicación, pero existen muchas dudas sobre su seguridad
- El tratamiento más caro del mundo: Terapia génica contra la hemofilia
- Una variante genética en el maíz que aumenta el contenido de proteínas
- Consumo humano de insectos

10 **Voces**

- Asesinos de sombras. / Miguel Nieto
- ...Y llegó el invierno, con los bichos de picnic... / Lourdes Mansoul

11 **Nombramientos**

- Dra. Carmen Montero
- Dr. Javier Almeida
- Paula Jiménez
- Gabriela Torres

12 **Publicaciones Científicas**

13 **Actividad Académica**

14 **Sección Promocional**

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

EDITORIAL ENERO

El Cambio Necesario

RAMÓN CACABELOS
M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

Todo avance exige cambios

Lo que diferencia a un cerebro inteligente es su capacidad de cambio permanente. La rigidez mental es el anti-progreso. La falta de plasticidad es inflexibilidad orgánica. El inmovilismo es una meseta que siempre conduce hacia atrás porque lo que no avanza acaba retrocediendo. Avanzar implica movimiento, agilidad, dinamismo. Desde el sofá no se alcanzan metas. Todo cambio se acompaña de sacrifico, de renuncia a un pasado peor para alcanzar un futuro mejor, asumiendo que ningún tiempo pasado fue mejor, salvo en el arquetipo del parasitismo inoperante o en la historia de fracasos prefabricados. El cambio es un arte de construcción, no un movimiento impulsivo ni caprichoso; no una sacudida emocional sino un proceso racional provocado o inducido desde la conciencia de la necesidad. El cambio admite equivocaciones que la inteligencia repara; incluso el cambio destructivo provisiona espacio para un objeto nuevo. El cambio genera incertidumbres que se iluminan con el brillo de la novedad. El cambio abre horizontes donde antes había sombras tenebrosas y nubes de tormenta. El cambio asusta y recompensa.

Dependiendo de quién lo analice, el cambio tiene tantos pros como contras. Solo quien lo practica experimenta su vértigo y disfruta del encanto de sus enigmas. Y quien se enroca en él puede perder el sentido de la medida, quedarse sin astrolabio y no saber dónde está la salida. Cambiar es el arte de dirigirse a donde reside la mesura, la lógica, el propósito, la novedad y lo diferente, en el santuario de la inteligencia. Cambiar es avanzar hacia el destino de lo posible, sin vendas de fantasía ni sueños de irrealidad.

El cambio es lo que diferencia a las personas, a las familias, a las empresas, a las sociedades humanas y al devenir evolutivo de cualquier especie. Nada vivo que no cambie sobrevive al límite más primitivo de su existencia. Nada material que no cambie progresa por mucho que duren los recursos que lo mantienen. En algún punto del camino la parálisis inducirá el deceso prematuro. El estancamiento es lo que emponzoña el agua de las charcas; la falta de movimiento es lo que convierte al elemento de la vida en un vehículo de muerte.

Auguste Barthélémy decía en *Ma justification*: "El hombre absurdo es el que nunca cambia". La negativa al cambio tampoco tiene mucha justificación porque, como decía **T.S. Elliot** en *Murder in the Cathedral*, "en la vida de cualquiera el mismo tiempo nunca retorna". Es lo mismo que decía

Heráclito en dos máximas famosas: "Nada es permanente sino el cambio" o "no se puede pisar el mismo río dos veces porque las aguas fluyen continuamente". El cambio es un salto hacia el futuro que nos desconecta de lo antiguo. **Havelock Ellis**, en el prefacio de *The Dance of Life* decía: "No podemos permanecer consistentes con el mundo excepto volviéndonos inconsistentes con nuestro pasado". En el entorno universitario, huyendo del estancamiento ideológico, **Alexander Chase** argüía en *Perspectives* que para uno mantenerse joven debe cambiar.

La dinámica personal tiene su reflejo en tres grupos humanos prevalentes: la familia, la empresa y la sociedad. Las familias cambian en función de la biología, la tradición, las costumbres, la oportunidad y las decisiones acertadas o erráticas que se tomen en la vida. Las empresas cambian en base a la voluntad de sus dueños y a la sociedad en que habitan. La empresa que se empecina en mantener esquemas obsoletos, modelos y métodos condenados por el tiempo sin resultados, personas incompetentes cuyo único rumbo es la supervivencia salarial, carencia de ideas adaptadas a las necesidades de cada tiempo… La empresa que antepone las finanzas a las ideas que conducen al éxito, los caprichos personales a los análisis deductivos, las intuiciones a los hechos constatables… La empresa que prefiere la mercadotecnia en vez de la calidad, el corporativismo sesgado en vez de la lealtad, la exageración financiera en vez de la mesura económica… es una empresa cargada de cadenas que dificultan su marcha hacia un éxito improbable. La empresa que se mueve con la agilidad de una gacela, que invierte en progreso y vende calidad, que desprende honradez en cada decisión, que defiende la integridad de su cuadro humano por encima de toda tentación perversa, que destruye la maldad en sus filas, que sirve a la sociedad que la alimenta, que gasta en lo importante e ignora lo superfluo, que se autogobierna fundada en la inteligencia y el prestigio, que convierte sus ganancias en un premio a la excelencia… es una empresa que sabrá superar tempestades y embestidas, con un dinamismo irrefrenable hacia objetivos factibles, siempre y cuando sus gestores sepan entender la sátira de **Abraham Cowley** cuando **-**hablando de la inconstancia- decía que "el mundo es un escenario de cambios que, para ser constantes, en la naturaleza parecen inconsistencias". El buen gestor puede llegar a entender lo que insinuaba **John Dewey** en *The Influence of Darwinism on Philosphy* al decir: "El cambio por el cambio es mero flujo y lapso; insulta a la inteligencia. Conocer genuinamente es captar un fin permanente que se realiza a sí mismo a través de los cambios". No es fácil para el capital vivir de la despensa de Dewey. **Everett M. Dirksen** se lo puso todavía más difícil a los pusilánimes en aquella conferencia de prensa el día de Año Nuevo de 1965 en Washington: "La vida no es algo estático. Las únicas personas que no cambian de opinión son los incompetentes en los asilos y los que están en los cementerios". En el mundo de la empresa, con demasiada frecuencia, se cumple lo que decía **Eurípides** en *Hércules*: "Todo es cambio; todo cede su lugar y se va". Los malos resultados, las malas decisiones y las malas intenciones son porteros implacables, sin que al dueño del puticlub le quede más recurso que la nostalgia de la complicidad y el olvido. A estos aconseja **Anatole France** -en *The Crime of Sylvestre Bonnard*- lo siguiente: "Todos los cambios, incluso los más anhelados, tienen su melancolía, porque lo que dejamos atrás es una parte de nosotros mismos; debemos morir a una vida antes de poder entrar en otra". El empresario que se ve torpemente amenazado por un cambio no querido debe asumir, como **Robert Frost** en *North of Boston*, que "la mayor parte del cambio que creemos ver en la vida se debe a que las verdades caen dentro y fuera del favor".

La sociedad, como grupo humano, no es diferente del núcleo empresarial que la sostiene con el aparato laboral que le da sustento o con la maquinaria del estado que la gobierna. Una sociedad envejecida, trillada por la historia, desengañada del presente, que permite a sus gobernantes adulterar la convivencia, crear bandos de buenos y malos, violar las leyes, contradecir a la biología, favorecer el nepotismo, multiplicar la administración de parásitos, educar con sesgos ideológicos, confundir los sexos, empobrecer sus clases sociales y homogenizarlas con miseria, eliminar la separación de poderes, someter a disidentes y discordantes, comprar los medios de comunicación, adoctrinar con fútbol, cultivar el debate de cualquier cosa frente el diálogo argumentado, alentar la confusión social, usurpar voluntades a fuerza de prebendas, premiar el fracaso académico, penalizar el éxito, regar la envidia, la difamación y la calumnia, pagar silencios cómplices, imponer su voluntad despótica… es una sociedad esclerótica, paralítica, apopléjica, degenerativa, moribunda; es una sociedad necesitada de una gran dosis de cambio si no quiere pasar del lecho de muerte a la tumba sin remedio.

Ninguna sociedad es inmune a este proceso. **Hal Borland** profetizaba en *Sundial of the Seasons* que "cada nueva temporada crece a partir de las sobras del pasado. Esa es la esencia del cambio, y el cambio es la ley básica"; y **Jaques Barzun** sostenía en *The House of Intellect* que "los grandes cambios culturales comienzan en afectación y terminan en rutina". Muchas veces, la sociedad banaliza sus cambios con cosas menores para alimentar fantasías ilustradas con dibujos ideológicos que desfiguran la

realidad para hacer creer que ese ruido de cambio es trascendente. Sin embargo, como decía **Bertolt Brecht** en *Roundheads and Peakheads*, "la rueda del molino gira, siempre gira, pero lo que está por encima no hace lo mismo". En toda sociedad se esconden principios arcaicos que en algún momento de su historia pueden emerger con virulencia ante el hastío o el abuso ilimitado. Entonces ocurre lo que **John C. Calhoun** describía en *A Disquisition on Government*: "El intervalo entre la decadencia de lo viejo y la formación y el establecimiento de lo nuevo, constituye un período de transición, que siempre debe ser necesariamente de incertidumbre, confusión, error y fanatismo salvaje y feroz". **André Gide** abundaba: "A través de la lealtad al pasado, nuestra mente se da cuenta de que la alegría del mañana sólo es posible si la de hoy le da paso; que cada ola debe la belleza de su línea sólo a la retirada de la anterior". La sociedad que dormita en la nostalgia del pasado y se instala en la inercia de la comodidad injusta, más tarde o más temprano tendrá que optar por sendas divergentes para no perecer. **Learned Hand**, apuntaba en su discurso del 21 de noviembre de 1942 en la *Supreme Judicial Court of Massachussetts*: "Aceptamos el veredicto del pasado cuando la necesidad de cambio clama lo suficientemente fuerte como para forzarnos a elegir entre las comodidades de una mayor inercia y la molestia de la acción".

Tomar decisiones de cambio en lo público y en lo privado siempre genera dudas y una legítima sospecha de consecuencias inciertas. **Eric Hoffer**, en *The Ordial of Change*, señalaba que "incluso en cosas ligeras, la experiencia de lo nuevo rara vez está exenta de cierta agitación de presentimientos". El cambio libera; unas veces expande y otras reprime. En *The Tales of a Traveller*, **Washington Irving** dice: "Hay un cierto alivio en el cambio, aunque sea de lo malo a lo peor", especialmente en política, donde bajo la piel de oveja siempre hay un lobo al acecho. **Alphonse Karr** decía en *Les Guêpes* que "cuanto más cambian las cosas, más permanecen igual", sobre todo cuando el cambio se limita a un lavado de cara superficial para distraer al contribuyente. En política, todo cambio tiene muchos enemigos, acostumbraba a decir el Presidente **John F. Kennedy**. Aún así, en su afán de transformar Norteamérica, sostenía en 1964 que "el cambio es ley de vida; y aquellos que miran sólo al pasado o al presente seguramente se perderán el futuro"; pero para llegar a mañana uno tiene que pasar por hoy. **Dean Rusk** decía en la revista *Time* del 6 de diciembre de 1963: "El ritmo de los acontecimientos se está moviendo tan rápido que, a menos que podamos encontrar alguna manera de mantener la vista en el mañana, no podemos esperar estar en contacto con el presente". En este mundo de vértigo mediático en que vivimos, de medias verdades, de escasez de expectativas, de pobreza intelectual y miseria moral, la turbidez del presente es como una nube de amnesia que impide ver de dónde venimos y a dónde vamos. Esta congelación mental de la sociedad es lo que favorece a la peor calaña política para inmovilizar a las masas condenadas a cambios sin cambios.

En sus *Unpopular Essays* de 1950, **Bertrand Russell** escribía: "El cambio es científico, el progreso es ético; el cambio es indudable, mientras que el progreso es un tema de controversia". Según la poética de **Rabindranath Tagore** en *Gitabjali*: "Cuando las viejas palabras mueren en la lengua, nuevas melodías brotan del corazón; y donde las viejas pistas se pierden, un nuevo país se revela con sus maravillas". Lo que para los mayores parece abominable y para los jóvenes algo sorprendente, no es novedad para la historia, testigo de obscenidades políticas, de catástrofes naturales, de convulsiones sociales, de muertes y resurrecciones económicas, de falsos progresos y verdaderos retrocesos. Todo cambiará y la ley del péndulo intentará compensar abusos con laxitudes, represión con libertinaje, castigos con premios, falsedades con nuevas verdades, anarquía con orden, faltas de ortografía con semántica, pobreza con riqueza… y nuevos impuestos para alimentar a los mismos perros con distintos collares. En *Adventures of Ideas*, **Alfred North Whitehead** describe el cambio así: "En cada era de transición bien marcada por el lenguaje existe un patrón de prácticas y emociones tontas habituales que es pasajero, mientras se aproxima un nuevo complejo de hábitos y costumbres", que quizá no sea mejor, pero es distinto. Por lo tanto, como dice **Tennessee Williams** en *Camino Real*: "Hay un tiempo para la salida, incluso cuando no hay un lugar seguro a donde ir".

01

NOTICIAS

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA GENÓMICA DE LA UNIVERSIDAD CONTINENTAL

La Cátedra de Medicina Genómica, que dirige el Dr. Ramón Cacabelos en la Facultad de Medicina de la Universidad Continental de Perú, ha puesto en marcha el primer Curso de Especialización en Medicina Genómica. Este programa educativo de la Universidad Continental es una iniciativa pionera en Iberoamérica y está teniendo una gran aceptación en la comunidad médica y entre los profesionales de la salud.

El Curso de Especialización en Medicina Genómica, dirigido por el Dr. Cacabelos, cuenta con un importante elenco de profesores de diferentes países, entre los que destacan los Drs. Luis Jaramillo, Heinner Guio, Kelly Levano y Julio Poterico de Perú; la Dra. María Ana Redal de Argentina; el Dr. Andrés Lopez de Ecuador; la Dra. Verónica Loera de México; el Dr. Andrius Baskys de Estados Unidos; y los Drs. Juan Carlos Carril, Olaia Martínez y Óskar Martínez de EuroEspes Health en España.

El Curso se organiza en 5 módulos. El módulo 1 aborda los Fundamentos de la Medicina Genómica (Historia de la Genética y Genoma Humano; Genética Médica: De la Genética a la Genómica en Medicina; Genómica Pedrictiva y Diagnóstica; Epigenética). El módulo 2 se dedica a la Tecnología Genómica (Tecnología del ADN: Extracción y purificación de Ácidos Nucleicos; Variabilidad del ADN: Mutaciones y Polimorfismos (SNPs, VNTRs, aberraciones cromosómicas); Técnicas de genotipado: RT-PCR, análisis de expresión génica, metilación del ADN; Secuenciación Sanger, Secuenciación NGS). El módulo 3 analiza la Medicina Genómica de enfermedades Prevalentes (Medicina Genómica de las enfermedades Cardiovasculares y patologías asociadas; Medicina Genómica del Cáncer; Medicina Genómica de las enfermedades del Sistema Nervioso; Medicina Genómica de otras especialidades médicas). El módulo 4 está dedicado íntegramente a los Principios de Farmacogenética (Farmacogenética básica; Farmagenes: patogénicos, mecanísticos, metabólicos, trasportadores, pleiotrópicos; Genotipos Farmacogenéticos; Farmacoepigenética). Y el módulo 5 se centra en las Aplicaciones prácticas de la Genómica Diagnóstica y la Farmacogenética (Genómica Diagnóstica en enfermedades prevalentes; Genómica de enfermedades raras; Farmacogenética de las diversas categorías farmacéuticas; Instrumentos bioinformáticos para aplicación práctica de los tratamientos farmacológicos personalizados en la clínica diaria: Plataforma Mylogy).

El Curso se imparte mediante la modalidad de videoconferencia, con horarios adaptados a las necesidades de los participantes, y con interacción directa entre profesores y alumnos. Los alumnos interesados podrían recibir formación práctica adicional en los departamentos de Genómica, Farmacogenómica y Epigenética en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica de EuroEspes Health en A Coruña, a través del Convenio de Colaboración Científica y Técnica que existe entre EuroEspes Health y la Universidad Continental.

MYLOGY CRECE UN 10%

Mylogy es la Plataforma de Medicina Genómica de EuroEspes Health que integra el Perfil Farmacogenético Personal, el análisis de más de 1200 fármacos aprobados por la FDA, de uso común en todo el mundo, y la versión digital de la *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics* (la primera Guía Mundial de Farmacogenómica en versión inglesa). En el momento actual, Mylogy es el sistema bioinformático inteligente más avanzado del mundo para la personalización del tratamiento farmacológico, que permite al médico prescribir el medicamento adecuado a cada paciente y al usuario -consumidor de fármacos- saber si el medicamento que está tomando es el apropiado para tratar su dolencia y saber si la dosis prescrita es correcta o no en base a su perfil farmacogenético individual.

Un 80% de los usuarios de Mylogy son españoles y un 20% son extranjeros. Los países en los que Mylogy tiene más implantación pertenecen al entorno europeo (Unión Europea, Suiza y Rusia), diversos países de Iberoamérica (México, Brasil, Venezuela, Ecuador, Panamá), países del Golfo Pérsico, especialmente Emiratos Árabes Unidos y Qatar, y países asiáticos (Japón, Singapur, India).

En su primer año de implantación nacional e internacional, el uso de Mylogy ha crecido un 10% (7% en España y 3% en el extranjero).

Mylogy es accesible a cualquier usuario individual, médico, científico o industrial (desarrollo farmacéutico) a través de internet (www.mylogygenomics.com). Los beneficiarios gratuitos de Mylogy son aquellas personas que han realizado la prueba genómica correspondiente para conocer su Perfil Farmacogenético Individual, lo cual pueden hacer mediante el envío de una muestra de saliva al Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica en A Coruña o Madrid (E-mail: info@euroespes.com; Teléfonos: +34-981-780505; 34-900 922 300).

EUROESPES HEALTH AMPLÍA SU OFERTA DE SERVICIOS MÉDICOS

El Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica de EuroEspes Health amplía la oferta de servicios médicos en sus sedes de A Coruña y Madrid, con la incorporación de nuevos departamentos y servicios. El objetivo de EuroEspes Health es implantar los procedimientos de la Medicina Genómica a gran escala y facilitar la tecnología y el know-how que requiere la Medicina Personalizada, basada en el conocimiento del perfil genómico de cada persona, a aquellas instituciones y especialidades médicas que lo precisen, dentro y fuera del país.

El paraguas de la Medicina Genómica acoge a cualquier especialidad médica que desee incorporar a sus procedimientos clínicos el diagnóstico predictivo con la ayuda de la genómica y la personalización del tratamiento farmacológico, basada en el perfil farmacogenético individual de cada paciente con el fin de optimizar los recursos terapéuticos disponibles, reducir gastos innecesarios y evitar efectos secundarios y reacciones adversas.

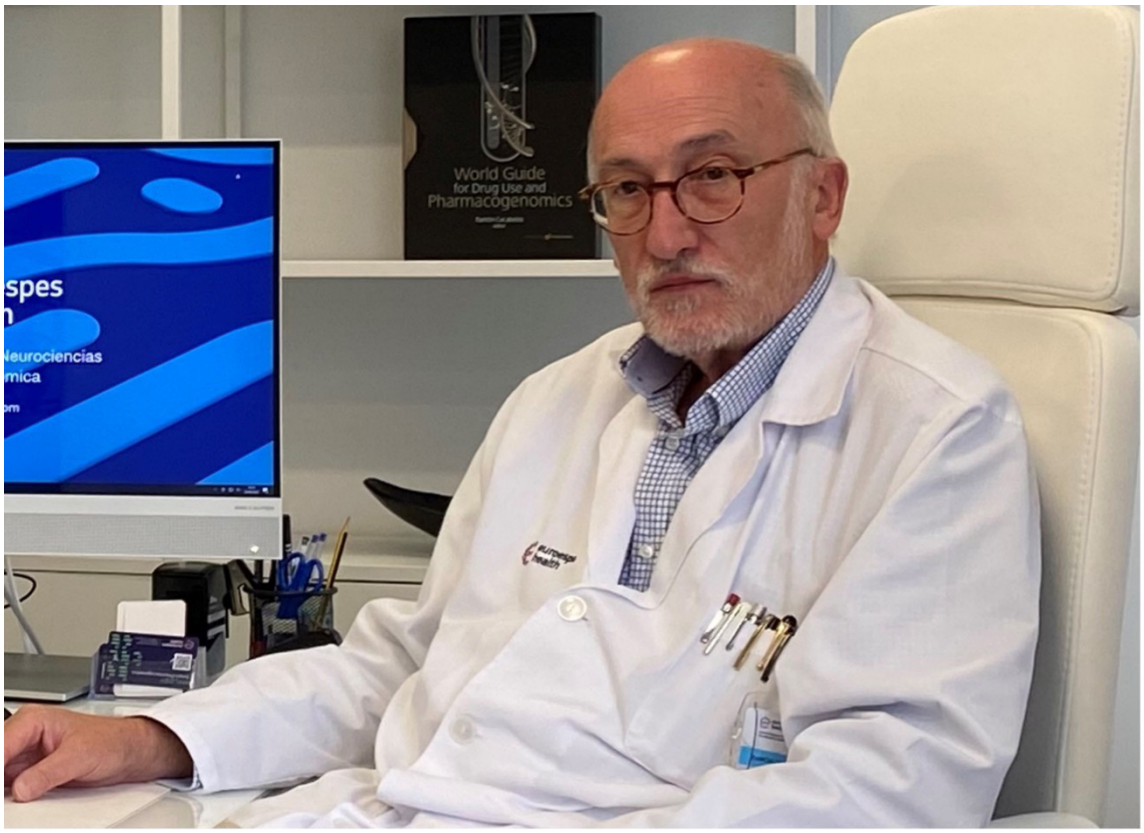
Además de ampliar sus servicios internos, con nuevas especialidades, EuroEspes Health pone al servicio de la comunidad médica y de las instituciones sanitarias públicas y privadas procedimientos, pruebas y protocolos de intervención profiláctica para reducir la prevalencia de los principales problemas de salud que representan el 80% de la morbimortalidad en países desarrollados y son la principal fuente del gasto farmacéutico que, cada vez más, tiene que ser asumido por el paciente y su familia.

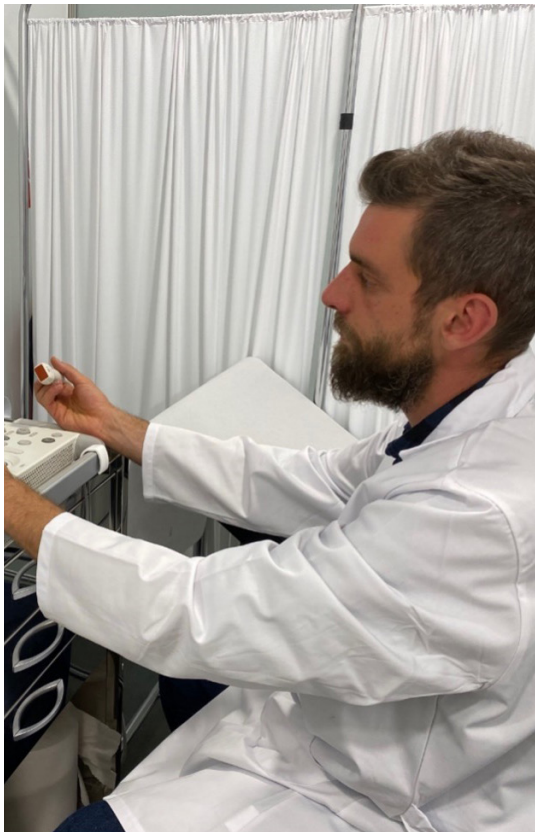
Con los procedimientos que EuroEspes Health promueve en la comunidad, podría reducirse la tasa de error diagnóstico en un 20-30% así como disminuir el coste farmacéutico para el estado y las personas en más de un 35%.

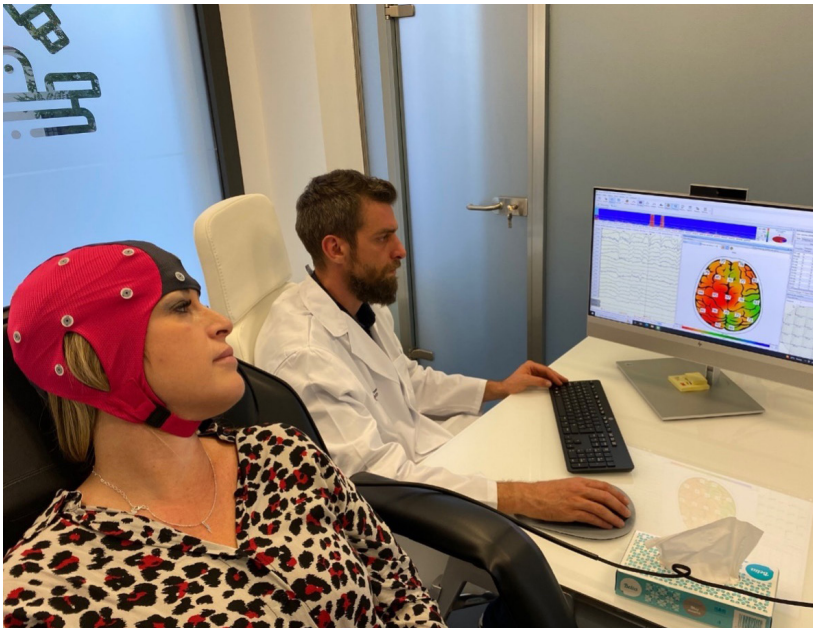
Desde un punto de vista predictivo, uno de los principales retos de la Medicina Genómica que practica EuroEspes Health es anticiparse a la aparición de la enfermedad para poder retrasar su aparición o -en condiciones óptimas- evitar la aparición de problemas de salud discapacitantes o de alto coste relacionados con problemas del corazón, del sistema nervioso o el cáncer.

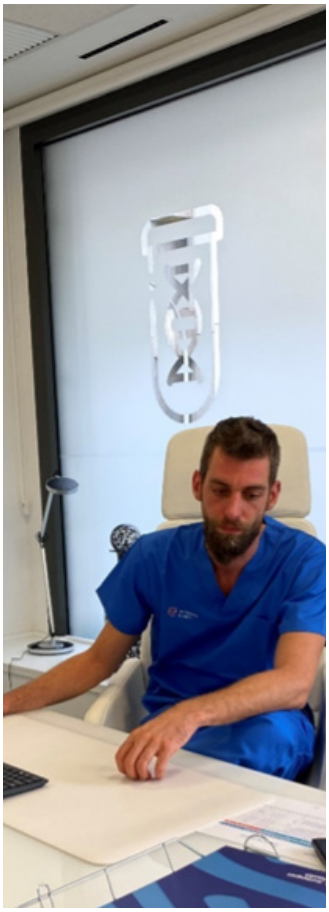
Servicios Médicos EuroEspes Health

- Medicina Genómica
- Neurología
- Neuropsicología
- Psiquiatría
- Medicina Interna
- Laboratorio
- Cardiología
- Radiodiagnóstico
- Genómica Farmacogenómica
- Ultrasonografía Transcraneal
- Neuroimagen
- Epigenética
- Eco Cardiografía
- Eco Abdominal
- Diagnóstico Digital
- Enfermería
- Eco Flebografía
- Neuro Oftalmología
- Neuro ORL



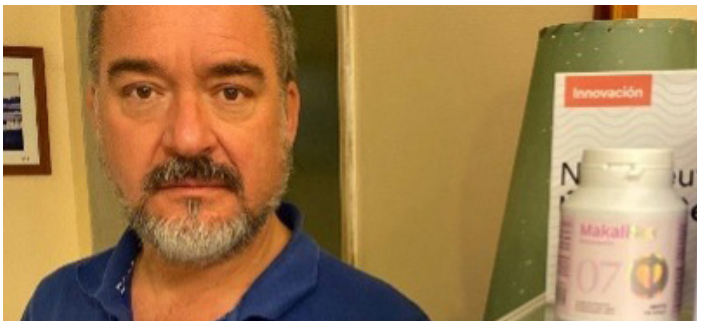


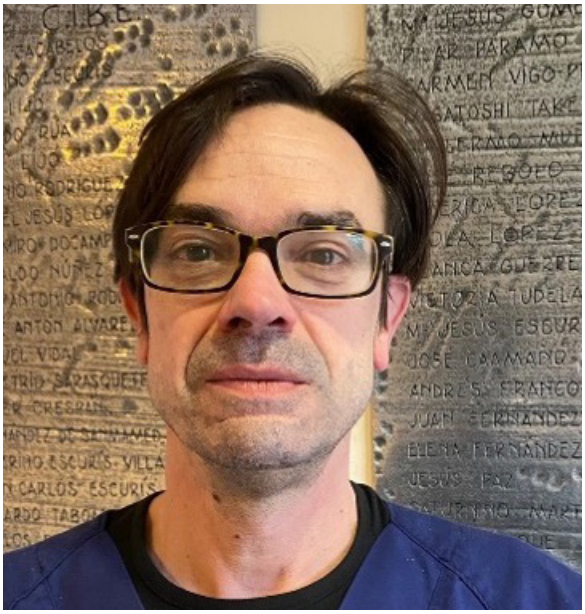




EuroEspes
Welcome to NextSeq

Captair


Innovación



PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL ALZHEIMER

02

SISTEMA NERVIOSO

LA ACTIVIDAD DEL *LOCUS COERULEUS* MEJORA EL RENDIMIENTO DEL IMPLANTE COCLEAR

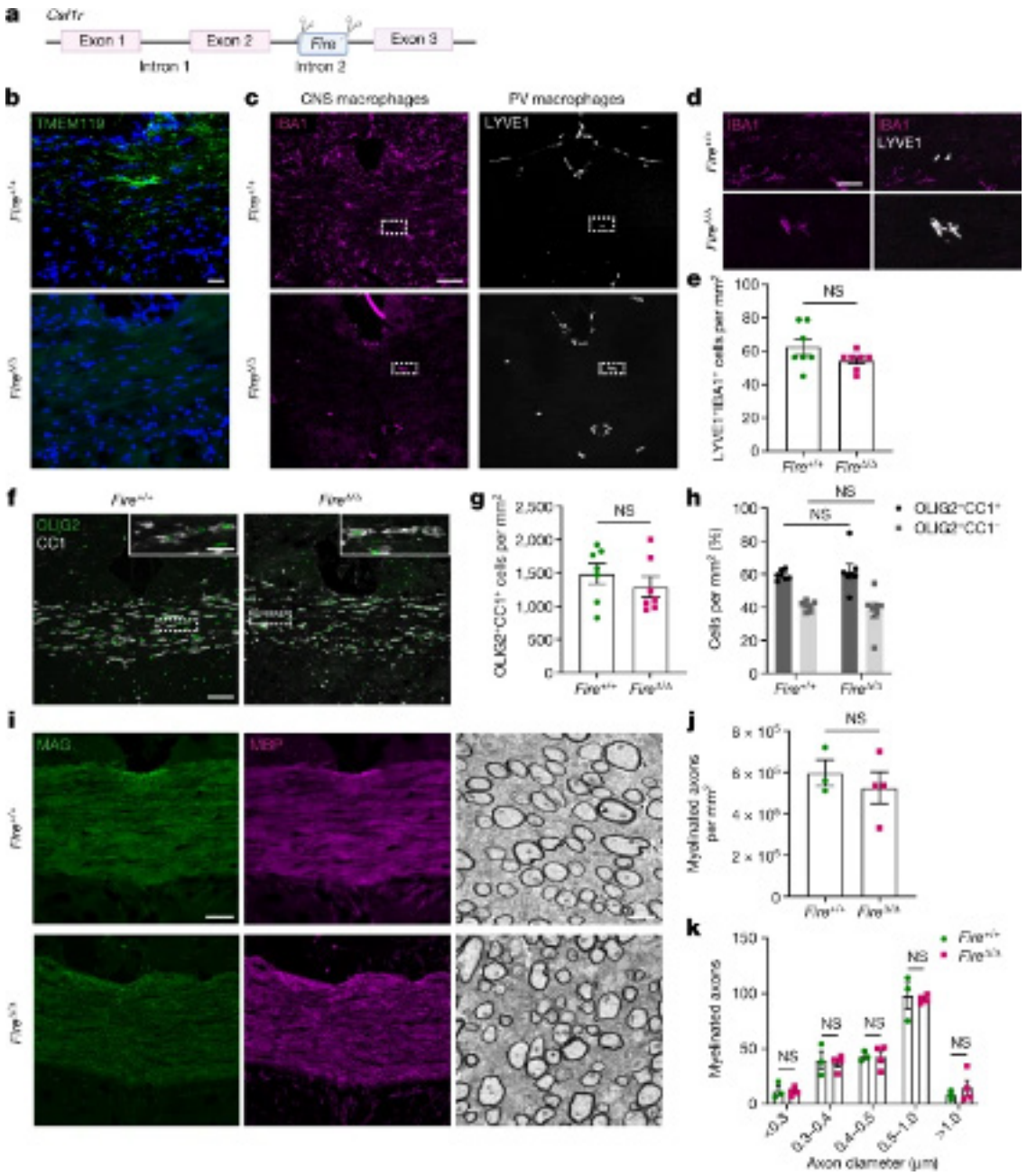
Los implantes cocleares (IC) son dispositivos neuroprotésicos que pueden proporcionar audición a personas sordas. A pesar de los beneficios ofrecidos por los IC, el tiempo necesario para restaurar la audición y la precisión perceptiva después del uso de IC a largo plazo siguen siendo muy variables. Se cree que el uso de IC requiere neuroplasticidad en el sistema auditivo central, y el compromiso diferencial de los mecanismos neuroplásticos podría contribuir a la variabilidad en los resultados. A pesar de los extensos estudios sobre cómo los IC activan el sistema auditivo, la comprensión de la neuroplasticidad relacionada con los IC sigue siendo limitada. Un factor potente que permite la plasticidad es el neuromodulador noradrenalina del *locus coeruleus* (LC) del tronco encefálico. **Erin Glennon** y colegas del *Skirball Institute for Biomolecular Medicine*, del *Neuroscience Institute* y de los departamentos de Otolaringología y Neurociencias de la *New York University School of Medicine*, examinaron las respuestas conductuales y la actividad neuronal en LC y corteza auditiva de ratas sordas equipadas con IC multicanal. Las ratas fueron entrenadas en una tarea auditiva basada en recompensas, y mostraron diferencias individuales considerables de tasas de aprendizaje y rendimiento máximo. La fotometría LC predijo cuándo los sujetos con IC comenzaron a responder a los sonidos y la precisión perceptiva a largo plazo. La estimulación optogenética del LC produjo un aprendizaje más rápido y una mayor precisión a largo plazo. Las respuestas corticales auditivas a la estimulación de IC reflejaron el rendimiento conductual, con respuestas mejoradas a estímulos recompensados y una menor distinción entre estímulos no recompensados. El compromiso adecuado de los sistemas neuromoduladores centrales es, por lo tanto, un objetivo potencial clínicamente relevante para optimizar el uso de este dispositivo neuroprotésico.

Glennon, E., Valtcheva, S., Zhu, A. et al. Locus coeruleus activity improves cochlear implant performance. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05554-8.

LA MICROGLÍA REGULA EL CRECIMIENTO Y LA INTEGRIDAD DE LA MIELINA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

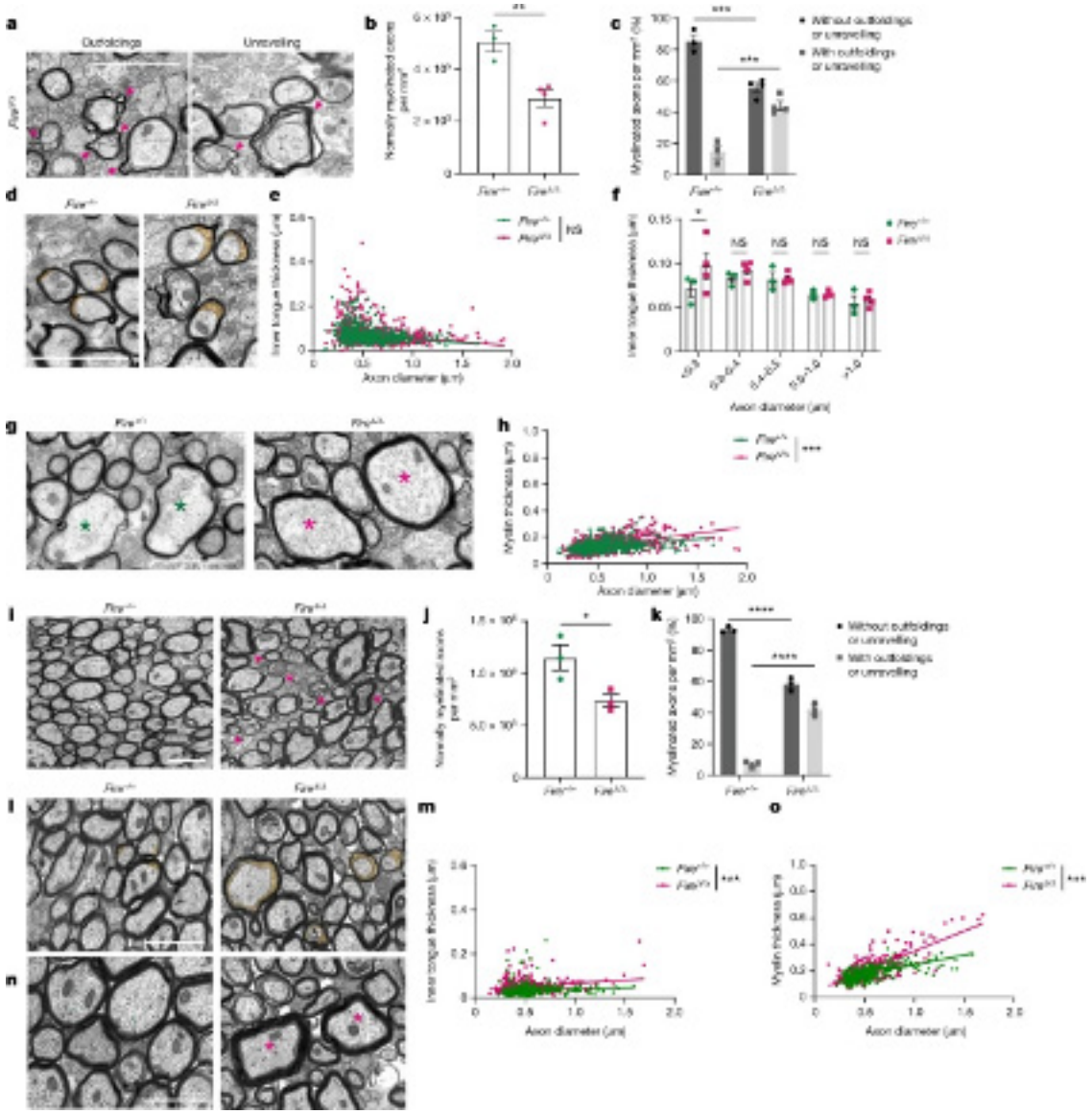
La mielina es necesaria para la función de los axones neuronales en el sistema nervioso central, pero los mecanismos que apoyan la salud de la mielina no están claros. Aunque los macrófagos del sistema nervioso central han sido implicados en la salud de la mielina, se desconoce qué poblaciones de macrófagos están involucradas y en qué aspectos influyen.

Niamh B. McNamara y colegas del *UK Dementia Research Institute* y del *Centre for Discovery Brain Sciences* en la Universidad de Edimburgo, muestran que la microglía residente es crucial para el mantenimiento de la salud de la mielina en la edad adulta tanto en ratones como en humanos. La microglía es prescindible para el desarrollo de la vaina de mielina. Sin embargo, es necesaria para la regulación posterior del crecimiento de la mielina y la función cognitiva asociada, y para la preservación de la integridad de la mielina mediante la prevención de su degeneración. La pérdida de salud de la mielina debido a la ausencia de microglía se asocia con la aparición de un estado de oligodendrocitos mielinizantes con metabolismo lipídico alterado. Además, este mecanismo se regula a través de la interrupción del eje TGFβ1-TGFβR1. Estos hallazgos destacan la microglía como objetivo terapéutico prometedor para afecciones en las que el crecimiento y la integridad de la mielina están desregulados, como en el envejecimiento y la enfermedad neurodegenerativa.



–

La microglía no es necesaria para la maduración de oligodendrocitos y la mielinización.

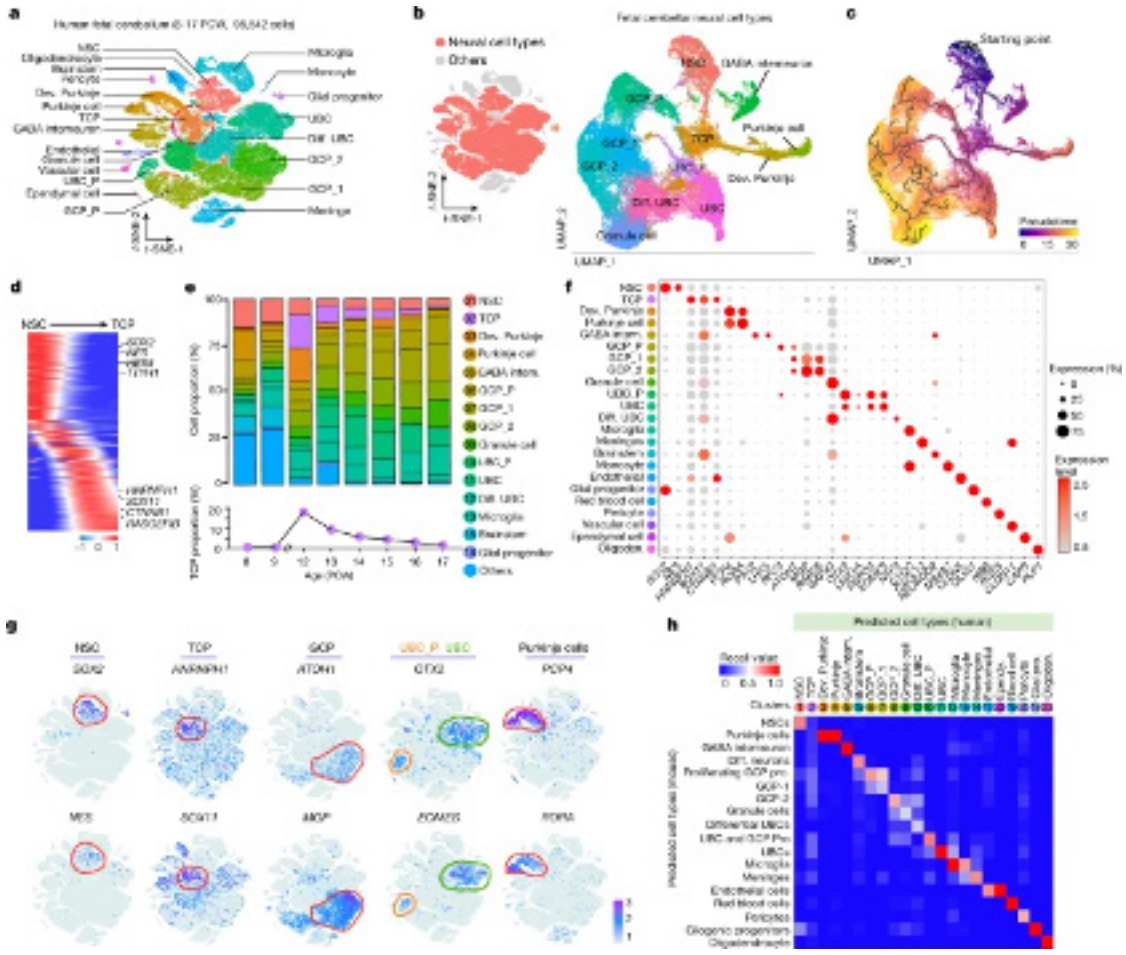


La microglía regula el crecimiento de la mielina.

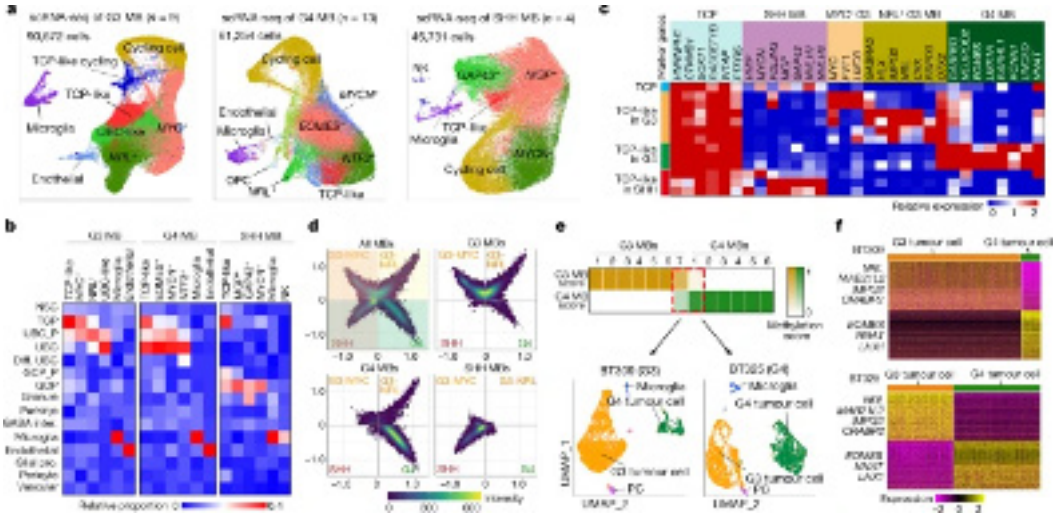
McNamara, N.B., Munro, D.A.D., Bestard-Cuche, N. et al. Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity. Nature 613, 120–129 (2023). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05534-y.

EL ATLAS DE CÉLULAS CEREBELOSAS FETALES HUMANAS INFORMA SOBRE EL ORIGEN DEL MEDULOBLASTOMA Y LA ONCOGÉNESIS

El meduloblastoma (MB) es el tumor cerebral infantil maligno más común, pero el origen de la forma más agresiva del subgrupo-3 sigue siendo difícil de alcanzar, lo que impide el desarrollo de tratamientos dirigidos efectivos. Los análisis previos del cerebelo de ratón no han definido completamente la heterogeneidad composicional de los MB. **Zaili Luo** y colegas del *Brain Tumor Center, Division of Experimental Hematology and Cancer Biology, Cancer and Blood Diseases Institute,* en el *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* de Ohio realizaron un perfil unicelular de cerebelo fetal humano recién aislado para establecer un mapa de referencia que delinea estados celulares jerárquicos en MB. Los autores identificaron un progenitor cerebeloso de transición único que conecta las células madre neurales con linajes neuronales en el desarrollo del cerebelo fetal. El análisis interseccional reveló que los progenitores de transición se enriquecieron en subgrupos MB agresivos, incluidos el grupo 3 y los tumores metastásicos. Las multiómicas unicelulares revelaron redes reguladoras subyacentes en las poblaciones progenitoras de transición, incluidos los determinantes transcripcionales HNRNPH1 y SOX11, que se correlacionan con el pronóstico clínico en el grupo 3 MB. El perfil genómico y Hi-C identificaron bucles de cromatina de largo alcance *de novo* que yuxtaponen superpotenciadores dirigidos a HNRNPH1/SOX11 a elementos reguladores cis de *MYC*, un controlador oncogénico para el grupo 3 MB. Dirigirse a los reguladores progenitores de transición inhibió la expresión de *MYC* y el crecimiento del grupo 3 MB impulsado por *MYC*. Estos atlas unicelulares integrados del cerebelo fetal humano y MB muestran poblaciones celulares potenciales predispuestas a la transformación y los circuitos reguladores subyacentes a los estados de las células tumorales y la oncogénesis, destacando los intermedios progenitores de transición hasta ahora no reconocidos que predicen el pronóstico de la enfermedad y las posibles vulnerabilidades terapéuticas.



Atlas unicelular del cerebelo fetal humano de desarrollo temprano.

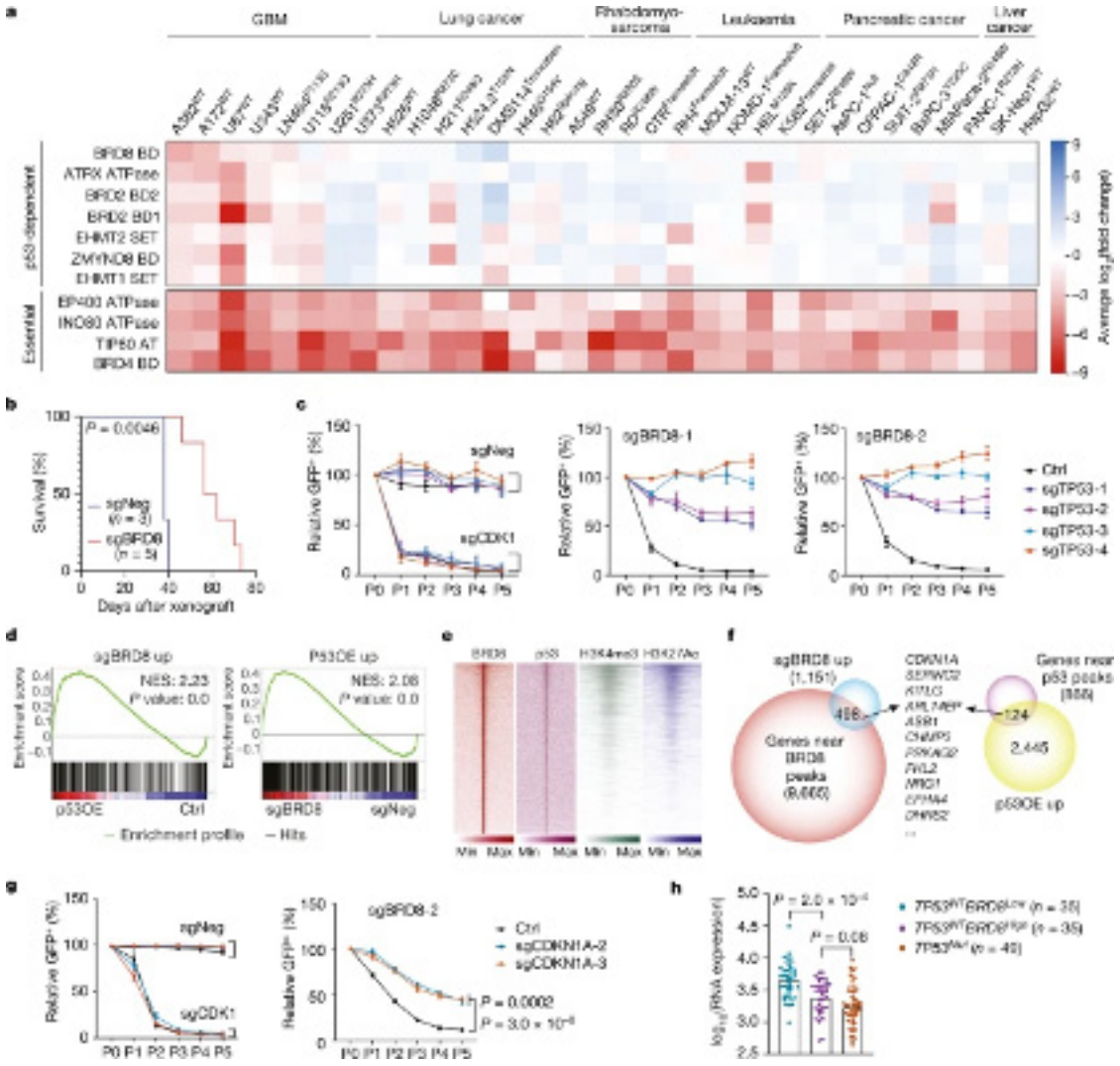


scRNA-seq revela progenitores intermedios similares a TCP en meduloblastomas (MBs) agresivos.

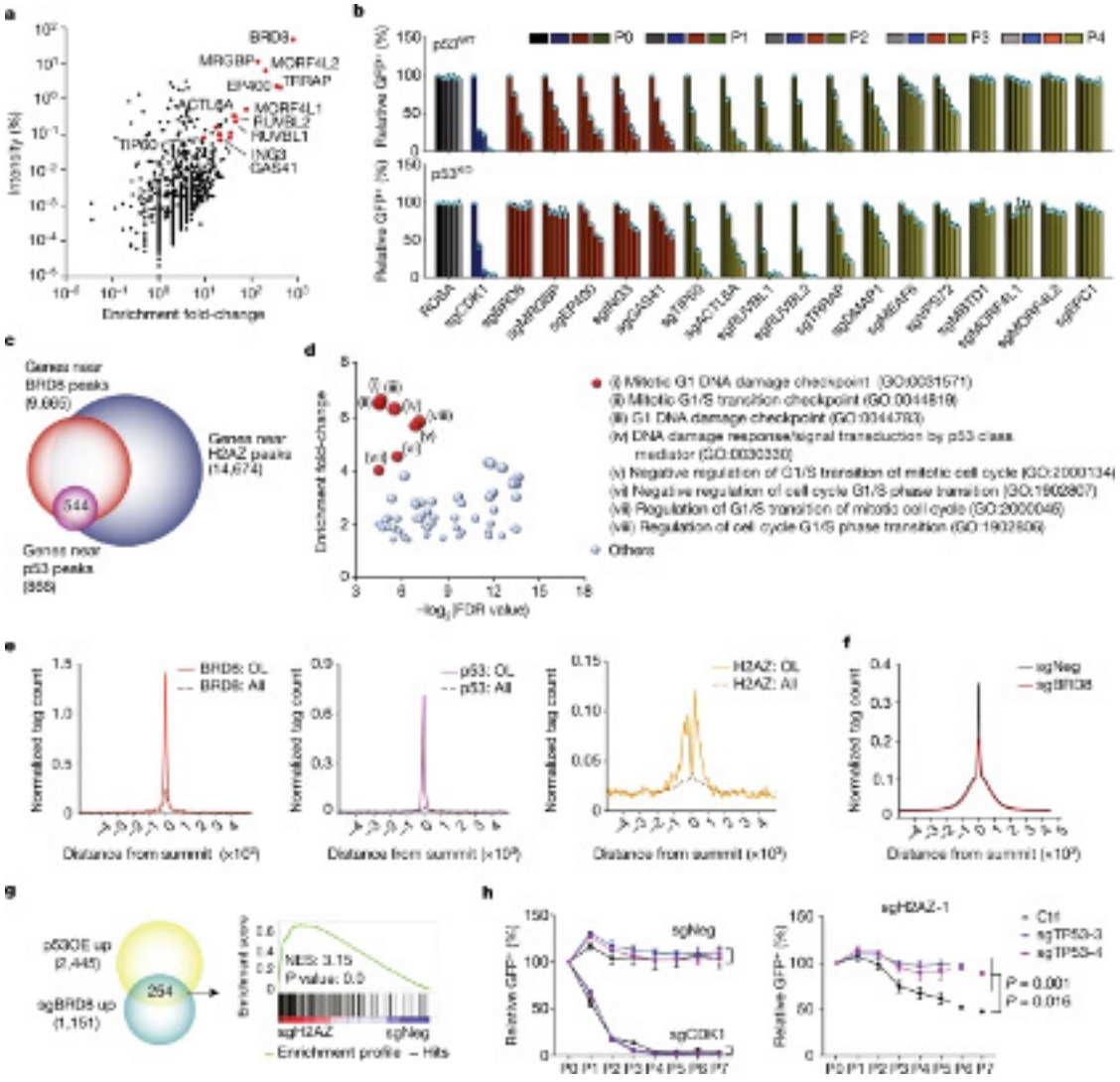
Luo, Z., Xia, M., Shi, W. et al. Human fetal cerebellar cell atlas informs medulloblastoma origin and oncogenesis. Nature 612, 787–794 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05487-2

BRD8 MANTIENE EL GLIOBLASTOMA MEDIANTE LA REPROGRAMACIÓN EPIGENÉTICA DE LA RED P53

La inhibición de la función supresora tumoral de p53 (codificada por *TP53*) es primordial para el desarrollo del cáncer en humanos. Sin embargo, p53 permanece inmutable en la mayoría de los casos de glioblastoma (GBM), la neoplasia cerebral adulta más común y mortal. Por lo tanto, se desconoce cómo se contrarresta la supresión tumoral mediada por p53 en el GBM de tipo salvaje TP53 (TP53WT). **Xueqin Sun** y colegas del *Cold Spring Harbor Laboratory* de Nueva York, describen un mecanismo epigenético específico de GBM en el que la proteína 8 que contiene bromodominio regulador de cromatina (BRD8) mantiene la ocupación de H2AZ en los loci diana de p53 a través del complejo de acetiltransferasa de histonas EP400. Este mecanismo provoca un estado de cromatina represiva que impide la transactivación por p53 y mantiene la proliferación. En particular, dirigirse al bromodominio de BRD8 desplaza a H2AZ, mejora la accesibilidad de la cromatina y activa la transactivación de p53. Esto a su vez refuerza la detención del ciclo celular y la supresión tumoral en TP53WT GBM. En línea con estos hallazgos, BRD8 se expresa altamente con H2AZ en células individuales proliferantes de GBM derivado de pacientes, y se correlaciona inversamente con CDKN1A, un objetivo canónico de p53 que codifica p21. Este trabajo identifica BRD8 como una vulnerabilidad epigenética selectiva para una neoplasia maligna para la cual el tratamiento no ha mejorado durante décadas. Además, dirigirse al bromodominio de BRD8 puede ser una estrategia terapéutica prometedora para los pacientes con TP53WT-GBM.



Las pantallas CRISPR centradas en el dominio identifican BRD8 como una vulnerabilidad dependiente de p53.



BRD8 controla la red p53 regulando la ocupación de H2AZ.

Sun, X., Klingbeil, O., Lu, B. et al. BRD8 maintains glioblastoma by epigenetic reprogramming of the p53 network. Nature 613, 195-202 (2023). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05551-x.

CAMBIOS EN EL MICROBIOMA INTESTINAL RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se está acumulando evidencia de que los desequilibrios en la composición del microbioma intestinal están asociados con enfermedades, incluidos trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson (EP). En un nuevo estudio publicado en *Nature Communications*, **Haydeh Payami** y sus colegas utilizaron un enfoque metagenómico para estudiar todo el microbioma intestinal en personas con EP, e identificaron cambios específicos que podrían estar relacionados con la patogénesis de la enfermedad.

Se cree que la EP idiopática es el producto de interacciones gen-ambiente, y se han encontrado más de 90 *loci* de susceptibilidad genética y varios factores de riesgo ambientales, sin embargo, aún no se ha encontrado una sola combinación causal.

Los investigadores obtuvieron muestras de ADN fecal de 490 individuos con EP y 234 donantes de control neurológicamente sanos. Las muestras se sometieron a una secuenciación profunda de escopeta, seguida de estudios de asociación de todo el metagenoma para identificar especies microbianas, genes y vías que se alteraron en personas con EP. Varias especies microbianas, incluyendo *Bifidobacterium dentium*, *Actinomyces oris*, *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus fermentum*, mostraron una mayor abundancia en personas con EP. Curiosamente, algunas de estas especies se incluyen en suplementos probióticos comerciales que se promocionan como beneficiosos para la salud.

Los cambios en la composición del microbioma en los participantes con EP fueron acompañados por alteraciones en las vías metabólicas que son relevantes para la afección, incluida la síntesis y descomposición de dopamina, glutamato, GABA y serotonina. Las bacterias que se agotaron en la EP incluyeron *Roseburia, Eubacterium, Ruminococcus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, todas las cuales producen ácidos grasos antiinflamatorios de cadena corta. De particular interés fue un aumento en los niveles de curli, una proteína amiloide bacteriana que promueve la agregación de α-sinucleína.

Los investigadores ahora planean extender sus estudios a cohortes adicionales, así como revisar el conjunto de datos existente a medida que se asigna taxonomía a las secuencias actualmente irreconocibles. También desean investigar si los datos metagenómicos se pueden utilizar para definir subtipos de EP, lo que podría allanar el camino para terapias personalizadas modificadoras de la enfermedad.

Wallen, Z. D. et al. Metagenomics of Parkinson's disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms. Nat. Commun. 13, 6958 (2022).

Wood, H. Gut microbiome changes linked to Parkinson disease. Nat Rev Neurol 19, 3 (2023). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00755-1.

TRANSCRIPTOMA NEUROINMUNE EN TRASTORNOS CEREBRALES

Un estudio reciente ha identificado cambios compartidos y específicos de la enfermedad en la expresión de genes relacionados con el sistema inmunitario en seis trastornos psiquiátricos y neurológicos principales: esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno del espectro autista, trastorno depresivo mayor, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Los autores investigaron 1 275 genes en 2467 muestras cerebrales post-mortem de donantes con uno de estos trastornos o individuos sanos. La expresión de más del 60% de los genes, predominantemente relacionados con el sistema inmune innato, se alteró en al menos uno de los trastornos. Los resultados destacan la desregulación del sistema inmune como una característica común entre estos trastornos y sugieren un papel potencial para los tratamientos relacionados con el sistema inmunológico.

Chen, Y. et al. Neuroimmune transcriptome changes in patient brains of psychiatric and neurological disorders. Mol. Psychiatry https://doi.org/10.1038/s41380-022-01854-7 (2022).

Kiani, L. Neuroimmune transcriptome in brain disorders. Nat Rev Neurol 19, 3 (2023). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00758-y.

NEURODEGENERACIÓN CEREBRAL DEPENDIENTE DE APOE Y MICROBIOTA EN UN MODELO ANIMAL DE TAUOPATÍA

La acumulación de ciertas formas de la proteína tau en el cerebro está relacionada con la pérdida de células nerviosas, la inflamación y el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer y varias otras enfermedades neurodegenerativas. La apolipoproteína-E (APOE), el factor de riesgo genético más importante para la enfermedad de Alzheimer, regula la inflamación cerebral y el daño cerebral mediado por tau; sin embargo, la microbiota intestinal también regula la inflamación cerebral. En un modelo de ratón de lesión cerebral mediada por tau, **Seo et al.** encontraron que la manipulación de la microbiota intestinal resultó en una fuerte reducción de la inflamación, la patología tau y el daño cerebral de una manera dependiente del sexo y APOE.

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por la deposición temprana de placas de β-amiloide (Aβ) seguida de la acumulación patológica de tau. Aunque la Aβ es un factor necesario en la patogénesis de la EA, su acumulación en sí misma es insuficiente para la neurodegeneración y el deterioro cognitivo. Por el contrario, la acumulación patológica de tau está estrechamente relacionada con la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en la EA y las tauopatías primarias. Se han notificado alteraciones de la microbiota intestinal en la EA, lo que sugiere que la microbiota puede contribuir a la progresión de la EA. Los estudios en animales hasta la fecha se han centrado principalmente en cómo las alteraciones de la microbiota intestinal afectan a la patología Aβ y no a la tauopatía y la neurodegeneración.

Además, estudios recientes han sugerido que las isoformas de la apolipoproteína E (ApoE), que influyen fuertemente en el riesgo de EA y regulan la neurodegeneración mediada por tau, afectan diferencialmente a la microbiota intestinal. Por lo tanto, son importantes nuevas investigaciones para caracterizar la contribución de la microbiota intestinal a la tauopatía y la neurodegeneración.

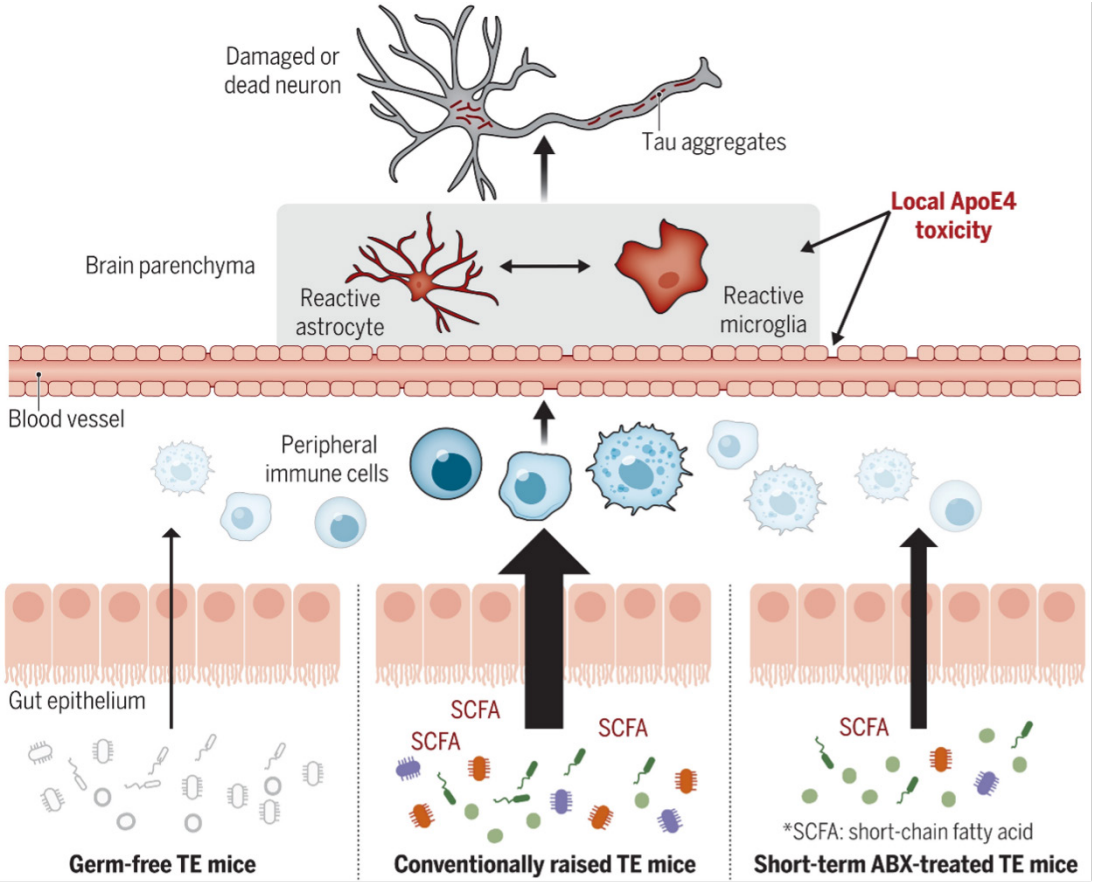
Seo y colaboradores evaluaron la hipótesis de que la microbiota intestinal regula la patología tau y la neurodegeneración mediada por tau de una manera dependiente de la isoforma ApoE. Un modelo de ratón de tauopatía (ratones transgénicos P301S tau) que expresa isoformas humanas de ApoE (ApoE3 y ApoE4), denominado TE3 y TE4, se sometió a la manipulación de la microbiota intestinal utilizando dos enfoques: (i) criado en condiciones libres de gérmenes (GF) y (ii) tratamiento con antibióticos a corto plazo (ABX) temprano en la vida. Los animales fueron alimentados con una dieta estándar de comida de ratón *ad libitum* hasta la eutanasia a las 40 semanas de edad, cuando este modelo de ratón generalmente tiene atrofia cerebral severa.

Las manipulaciones de la microbiota intestinal dieron como resultado una notable reducción de la patología tau y la neurodegeneración de una manera dependiente de la isoforma ApoE. Tanto los ratones GF TE4 machos como las hembras mostraron una marcada disminución en la atrofia cerebral en comparación con los ratones criados convencionalmente (Conv-R). Los ratones TE3 tratados con Conv-R ABX tenían una atrofia del hipocampo significativamente más leve en

comparación con los controles. Los animales TE4 tratados con ABX mostraron tendencias de atrofia del hipocampo más leve, pero el efecto no alcanzó significación estadística. Estos efectos fenotípicos del tratamiento con ABX no se observaron en hembras.

Los machos GF TE4 y los ratones TE3 machos tratados con ABX mostraron tau fosforilada significativamente menor (p-tau) en el hipocampo en comparación con sus controles. La morfología de astrocitos y microglios y el análisis transcriptómico revelaron que la manipulación de la microbiota intestinal conduce a las células gliales a un estado más homeostático, lo que indica que la microbiota intestinal influye fuertemente en la neuroinflamación y la neurodegeneración mediada por tau. El análisis de microbiomas y metabolitos sugiere que los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos microbianamente son mediadores del eje neuroinflamación-neurodegeneración. La suplementación de AGCC a ratones GF TE4 dio lugar a morfologías gliales y expresión génica más reactivas, así como a un aumento de la patología p-tau.

Los hallazgos revelan interrelaciones mecanicistas y traslacionalmente relevantes entre la microbiota, la respuesta inmune y la neurodegeneración mediada por tau. La focalización de la microbiota intestinal asociada a la apoE puede proporcionar una vía para explorar más a fondo la prevención o el tratamiento de la EA y las tauopatías primarias.



Ratones transgénicos P301S tau que expresan APOE humano (ratones TE).

SEO DO et al. ApoE isoform– and microbiota-dependent progression of neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. SCIENCE, 13 Jan 2023, Vol 379, Issue 6628, DOI: 10.1126/science.add1236

LA SECUENCIACIÓN DEL EXOMA IDENTIFICA VARIANTES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

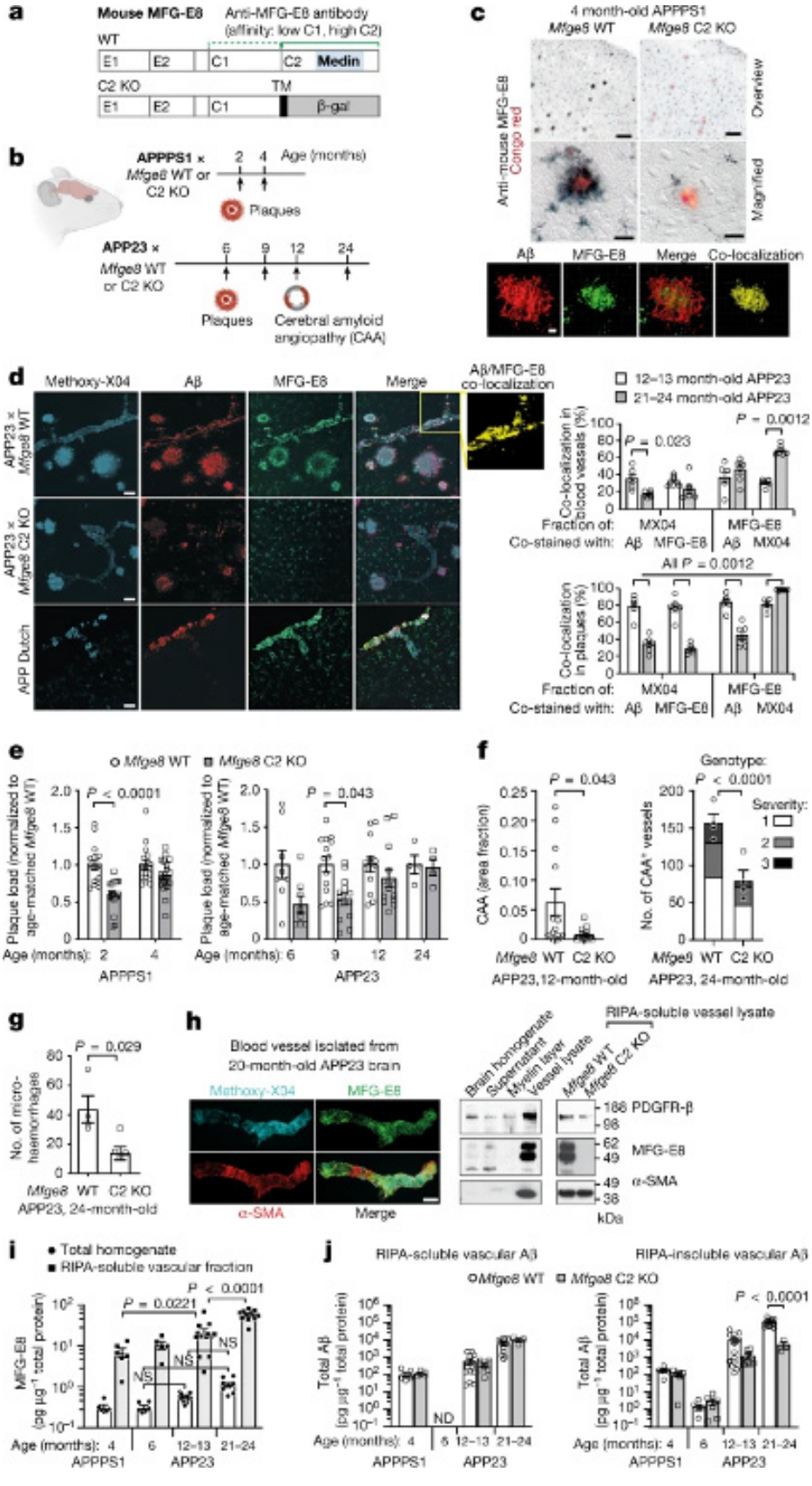
Se han identificado variantes dañinas raras en los genes que codifican los transportadores de fosfolípidos *ATP8B4 y ABCA1* como factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (EA). La secuenciación del exoma se realizó en 16 036 individuos con EA y 16 522 individuos control. También se confirmó que los genes de riesgo conocidos *TREM2*, *SORL1* y *ABCA7* estaban asociados con el riesgo de EA. Los genes recientemente identificados apoyan la participación del metabolismo lipídico y la función microglial en la patología de la EA.

Holstege, H. et al. Exome sequencing identifies rare damaging variants in ATP8B4 and ABCA1 as risk factors for Alzheimer's disease. Nat. Genet. https://doi.org/10.1038/s41588-022-01208-7 (2022).

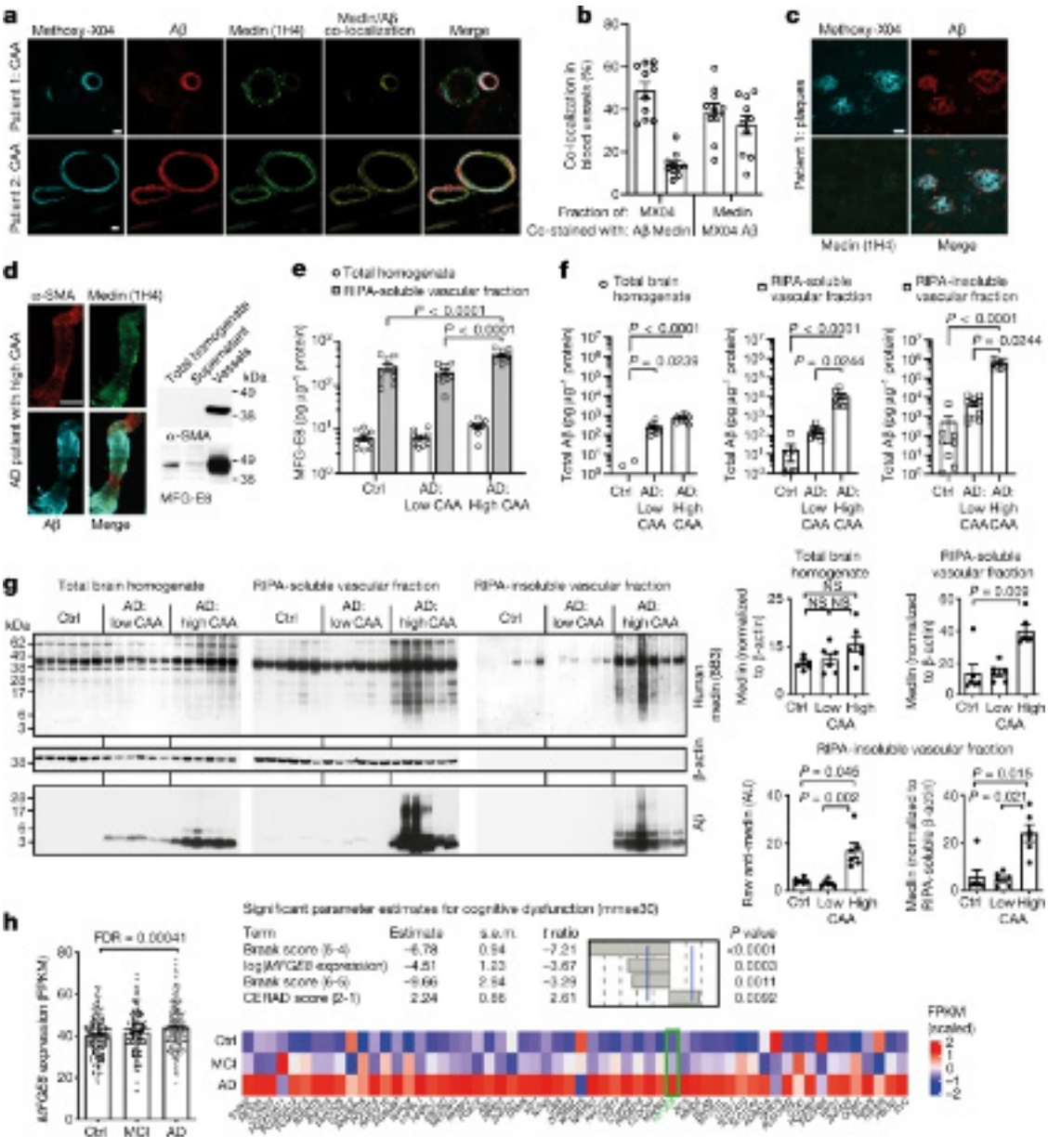
Kiani, L. Exome sequencing identifies risk variants for AD. Nat Rev Neurol 19, 3 (2023). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00759-x.

MEDINA SE AGREGA A B AMILOIDE VASCULAR EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los agregados de medina-amiloide (un fragmento de la proteína MFG-E8, también conocida como lactadherina) se encuentran en la vasculatura de casi todos los humanos mayores de 50 años, lo que la convierte en la amiloide más común conocida actualmente. La medina también se agrega en los vasos sanguíneos de ratones de tipo salvaje envejecidos, causando disfunción cerebrovascular. **Jessica Wagner**, **Karoline Degenhardt** y colegas del *German Center for Neurodegenerative Diseases*, y del *Department of Cellular Neurology* en el *Hertie Institute for Clinical Brain Research* de la Universidad de Tübingen, Tübingen, en Alemania, demostraron en ratones transgénicos con proteína precursora de β-amiloide (APP) y en pacientes con enfermedad de Alzheimer que la medina se co-localiza con depósitos vasculares de β-amiloide, y que en ratones, la deficiencia de medina reduce la deposición vascular de β-amiloide a la mitad. Además, tanto en el cerebro del ratón como en el humano, MFG-E8 está altamente enriquecido en la vasculatura y los niveles de MFG-E8 y medina aumentan con la gravedad de la carga vascular de β-amiloide. Además, analizando los datos de 566 individuos de la cohorte ROSMAP, encontraron que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen niveles más altos de expresión de MFGE8, que son atribuibles a las células vasculares y se asocian con mayores medidas de deterioro cognitivo, independientemente de la placa y la patología tau. Mecánicamente, la medina interactúa directamente con la β-amiloide para promover su agregación, ya que la medina forma fibrillas heterólogas con β-amiloide, afecta la estructura fibrilar β-amiloide y la agregación de β-amiloide cruzada tanto *in vitro* como *in vivo*. Por lo tanto, medina podría ser un objetivo terapéutico para la prevención del daño vascular y el deterioro cognitivo resultante de la deposición de β-amiloide en los vasos sanguíneos del cerebro.



Medina se co-localiza con depósitos de β-amiloide y promueve la β-amiloidosis vascular en modelos de ratón.



MFG-E8 está altamente enriquecido en la vasculatura del cerebro humano, aumenta con CAA y se asocia con disfunción cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Wagner, J., Degenhardt, K., Veit, M. et al. Medin co-aggregates with vascular amyloid-β in Alzheimer's disease. Nature 612, 123–131 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05440-3.

NUEVAS IDEAS SOBRE LAS DISPARIDADES AMILOIDE, RACIALES Y DEMENCIA

En un estudio de 17 000 beneficiarios de *Medicare* con deterioro cognitivo leve o demencia, los adultos mayores blancos no hispanos tenían más probabilidades que los adultos mayores asiáticos, negros o hispanos de tener niveles elevados de amiloide cortical, según lo medido por PET. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para el uso de terapias dirigidas a amiloide.

Las disparidades raciales y étnicas en la enfermedad de Alzheimer y la demencia relacionada (ADRD) se han documentado consistentemente, y los adultos mayores negros e hispanos tienen mayores tasas de demencia clínicamente definida que los adultos mayores blancos no hispanos. Una de las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer (EA), la forma más común de demencia, es la agregación de placas extracelulares que contienen β-amiloide en el cerebro. Muchos creen que la acumulación de amiloide precede a la propagación de los ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) que contienen tau, el segundo sello distintivo de la EA. Aunque la prevalencia de ADRD clínicamente definida es consistentemente mayor entre los adultos mayores negros e hispanos que entre los adultos mayores blancos, no está claro si la prevalencia de EA definida patológicamente (definida por la presencia de placas amiloides y NFT tau) difiere entre los grupos raciales y étnicos. Esta pregunta ha sido objeto de un enfoque renovado a la luz de las recientes y probablemente próximas aprobaciones aceleradas de la FDA de terapias modificadoras de la enfermedad que eliminan el amiloide de los cerebros de personas con deterioro cognitivo leve (DCL) y EA temprana. Comprender la prevalencia de niveles elevados de amiloide cerebral que sugieren cambios neuropatológicos en la EA (es decir, positividad amiloide) en muestras clínicas de diversas poblaciones con deterioro cognitivo proporcionará cierta comprensión de la efectividad potencial de los tratamientos antiamiloides para tratar la EA en distintos grupos raciales y étnicos.

Utilizando una gran cohorte de participantes con DCL y demencia, **Wilkins** y colegas publicaron recientemente evidencias de que los adultos mayores blancos no hispanos tienen más probabilidades que los adultos mayores asiáticos, negros o hispanos de tener niveles elevados de amiloide cortical, según lo medido por neuroimagen PET. Este análisis utilizó datos del estudio *Imaging Dementia-Evidence for Amyloid Scanning* (IDEAS), que fue diseñado para determinar si recibir tomografías PET amiloides condujo a cambios en el manejo del paciente y los resultados de los pacientes en más de 20 000 beneficiarios de *Medicare* con DCL o demencia de 65 años o más. Wilkins y colegas utilizaron dos enfoques para comparar la positividad de la PET amiloide entre grupos raciales y étnicos. Primero, utilizaron un enfoque de emparejamiento 1:1 que emparejó a los participantes sobre la base de factores que podrían influir en el estado positivo amiloide, incluida la edad, el sexo, la educación, la presencia de afecciones cardiometabólicas, los antecedentes familiares de demencia y el nivel de deterioro cognitivo. Este enfoque optimizó la comparabilidad de las muestras entre grupos raciales y étnicos, pero utilizó solo el 18% de la

muestra disponible. Por lo tanto, los investigadores utilizaron todos los datos disponibles en un análisis de seguimiento que examinó la probabilidad de positividad de PET amiloide en los diferentes grupos raciales y étnicos después de ajustar los mismos factores sociales, demográficos y clínicos que se utilizaron en el enfoque de emparejamiento 1:1.

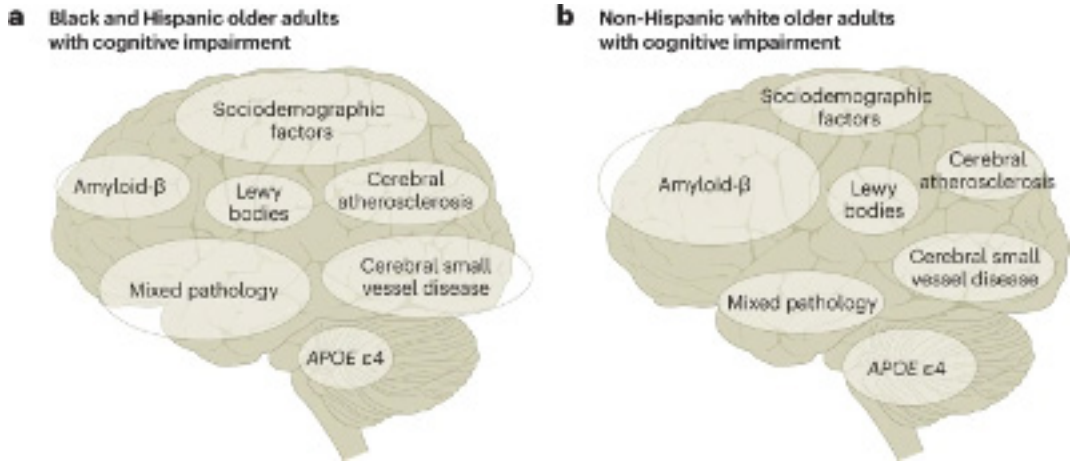
En el análisis emparejado, los investigadores encontraron que la proporción de adultos mayores blancos no hispanos con una PET amiloide positiva aumentó en comparación con los adultos mayores asiáticos e hispanos, pero no negros. Sin embargo, cuando los investigadores examinaron la relación entre raza y etnia y positividad amiloide utilizando la muestra completa, los participantes asiáticos, hispanos y negros tenían probabilidades significativamente más bajas de positividad amiloide que los participantes blancos, después de ajustar por variables demográficas, sociales y clínicas. En particular, una mayor edad, sexo femenino y mayor nivel educativo se asociaron con mayores probabilidades de positividad amiloide en este análisis.

Estudios previos de diferencias raciales y étnicas en el amiloide cortical utilizando neuroimagen PET han arrojado resultados mixtos. Por ejemplo, un estudio comunitario de participantes cognitivamente sanos y participantes con DCL identificó una mayor probabilidad de positividad amiloide en participantes negros que en participantes blancos, mientras que otro estudio comunitario de participantes cognitivamente sanos no encontró diferencias en los niveles de amiloide entre participantes negros y blancos. Sin embargo, en un estudio que utilizó datos de detección del ensayo clínico *Anti-Amyloid in Asymptomatic Alzheimer's disease* (A4), los participantes negros no hispanos tuvieron tasas más bajas de positividad amiloide que los participantes blancos no hispanos. Los hallazgos contradictorios de diferentes estudios podrían deberse en parte a diferencias en el diseño de los estudios y las estrategias para el reclutamiento de participantes. Particularmente para los participantes asiáticos, negros o hispanos, que tienden a interactuar menos con el sistema de salud, las diferencias entre los participantes inscritos en un estudio comunitario y los participantes seleccionados de una muestra clínica pueden ser marcadas. Aunque los participantes asiáticos, negros e hispanos estuvieron subrepresentados en el estudio de Wilkens y colegas (comprendieron aproximadamente el 10% de los 17 000 participantes), el estudio es uno de los más grandes hasta la fecha para examinar las imágenes de PET amiloide en individuos con deterioro cognitivo de grupos raciales y étnicos minoritarios.

Aunque la presencia de placas amiloides corticales representa una característica central de la EA, los hallazgos de Wilkens y colegas sugieren que la etiología del deterioro cognitivo para los adultos mayores asiáticos, negros o hispanos que presentan deterioro cognitivo es diferente en muchos casos de la de los adultos mayores blancos no hispanos con deterioro cognitivo. Estos hallazgos son consistentes con un estudio de autopsia histórico que identificó una mayor probabilidad de patología aislada de EA en adultos mayores blancos que cumplieron con los criterios clínicos para la demencia por EA que en adultos mayores negros que cumplieron con los mismos criterios clínicos. Los adultos mayores negros tenían más probabilidades de tener patología cerebrovascular y mixta. Por lo tanto, para los adultos mayores asiáticos, negros o hispanos, el amiloide podría tener un papel menor en la determinación del deterioro cognitivo que otros factores como afecciones médicas crónicas concurrentes (por ejemplo, hipertensión, cardiopatía isquémica, diabetes) y factores sociodemográficos y sistémicos, cada uno de los cuales ha contribuido a las disparidades raciales y étnicas en los diagnósticos de demencia. Por ejemplo, factores como el acceso a la atención médica, la calidad de la educación, la vivienda y las características del vecindario se muestran consistentemente asociados con el riesgo de demencia en grupos raciales y étnicos minoritarios. Aunque algunos de estos factores de riesgo se han asociado con los niveles de amiloide cerebral, es probable que muchas de las variables que representan una parte desproporcionada del riesgo de demencia en adultos mayores negros e hispanos afecten la salud cerebral a través de vías no amiloidogénicas o sin Alzheimer.

Es importante destacar que el estudio reciente de Wilkens y colegas no fue diseñado para estimar la prevalencia de amiloide cortical elevado en grupos raciales y étnicos en la población estadounidense. Sin embargo, este estudio proporciona cierta comprensión de la medida en que el amiloide podría ser un determinante del deterioro cognitivo en pacientes que acuden a la clínica. Por lo tanto, los hallazgos tienen varias implicaciones notables. En primer lugar, el estudio sugiere que, en comparación con los individuos blancos, los individuos asiáticos, negros e hispanos podrían beneficiarse menos de las terapias modificadoras de la enfermedad que

se dirigen al amiloide cortical, lo que subraya la necesidad de examinar los objetivos de tratamiento no amiloide mientras continúan centrándose en abordar las disparidades raciales en la demencia a través de políticas o intervenciones comunitarias para mejorar la salud cardiovascular y metabólica. En segundo lugar, estos resultados ilustran la importancia de garantizar el reclutamiento representativo para los ensayos clínicos a fin de garantizar que las intervenciones aprobadas sean eficaces para las personas de grupos raciales y étnicos subrepresentados, para quienes la carga de la demencia es mayor. Por último, estos hallazgos resaltan la importancia de identificar nuevos biomarcadores (no amiloide, no tau) del riesgo de demencia y la etiología de la demencia en adultos mayores de grupos raciales y étnicos subrepresentados. Los estudios de asociación a gran escala de todo el genoma y de todo el proteoma en diversas cohortes serán valiosos para identificar nuevos biomarcadores de sangre y líquido cefalorraquídeo para el riesgo de demencia, al tiempo que avanzan en nuestra comprensión de la biología subyacente de la demencia en aquellos participantes con mayor riesgo.



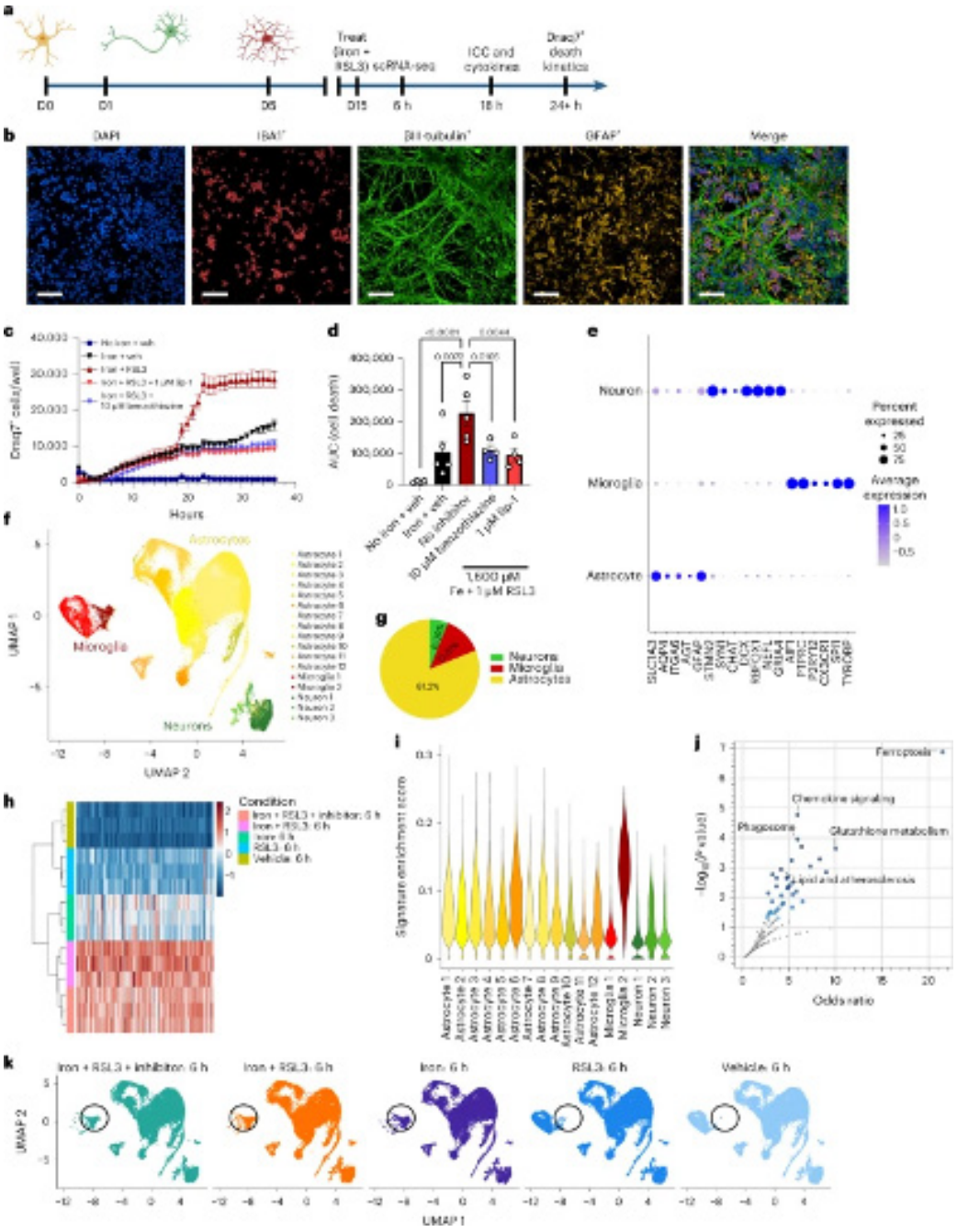
Las contribuciones relativas estimadas de los factores sociodemográficos, clínicos y biológicos al deterioro cognitivo entre grupos raciales y étnicos.

Dark, H.E., Walker, K.A. New IDEAS about amyloid, race and dementia disparities. Nat Rev Neurol 19, 5–6 (2023). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00748-0.

Wilkins, C. H. et al. Racial and ethnic differences in amyloid PET positivity in individuals with mild cognitive impairment or dementia: a secondary analysis of the Imaging Dementia-Evidence for Amyloid Scanning (IDEAS) cohort study. JAMA Neurol. https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2022.3157 (2022).

LA FERROPTOSIS MICROGIAL CAUSA NEURODEGENERACIÓN CEREBRAL

La desregulación del hierro se ha implicado en múltiples enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Parkinson (EP). La microglía cargada de hierro se encuentra con frecuencia en las regiones cerebrales afectadas, pero la forma en que la acumulación de hierro influye en la fisiología de la microglía y contribuye a la neurodegeneración es poco conocida. **Sean K. Ryan** y colegas de Sanofi en Cambridge, Massachusetts, mostraron que la microglía derivada de células madre pluripotentes inducidas por humanos cultivadas en un sistema de tricultivo son altamente sensibles al hierro y susceptibles a la ferroptosis, una forma de muerte celular dependiente del hierro. Además, la sobrecarga de hierro causa un cambio marcado en el estado transcripcional microglial que se superpone con una firma transcriptómica que se encuentra en la microglía cerebral post-mortem de la EP. Estos datos también muestran que esta respuesta microglial contribuye a la neurodegeneración, ya que la eliminación de la microglía del sistema de tricultivo retrasó sustancialmente la neurotoxicidad inducida por el hierro. Para dilucidar los mecanismos que regulan la respuesta del hierro en la microglía, los autores realizaron una pantalla CRISPR de todo el genoma e identificaron nuevos reguladores de la ferroptosis, incluido el gen de tráfico de vesículas *SEC24B*. Estos datos sugieren un papel crítico para la sobrecarga de hierro de la microglía y la ferroptosis en la neurodegeneración.

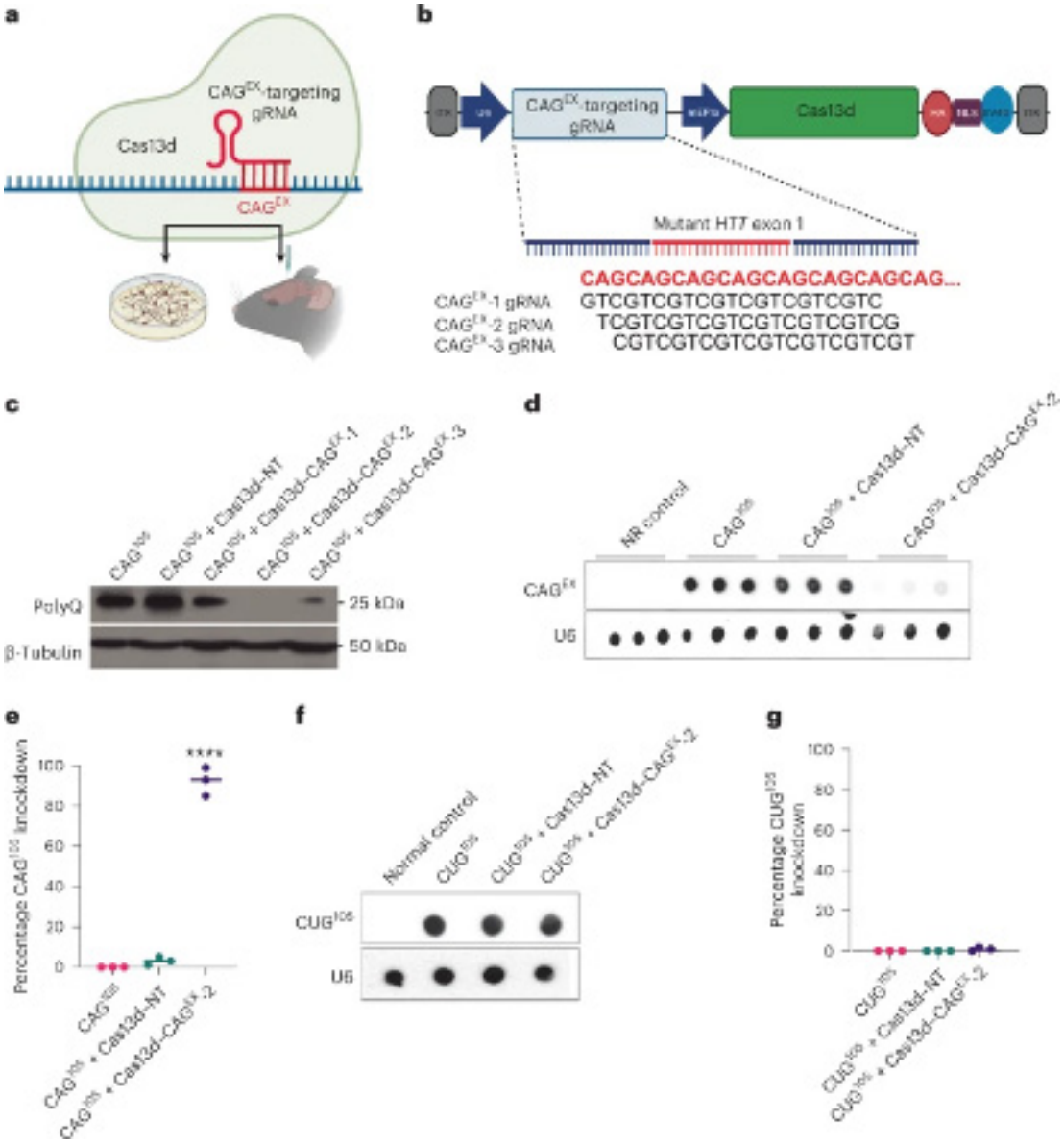


La inducción de la ferroptosis causa una respuesta transcripcional única y la muerte celular en tricultivos iPSC.

Ryan, S.K., Zelic, M., Han, Y. et al. Microglia ferroptosis is regulated by SEC24B and contributes to neurodegeneration. Nat Neurosci 26, 12–26 (2023). https://doi.org/10.1038/s41593-022-01221-3.

UN SISTEMA CRISPR-CAS13D DIRIGIDO AL ARN ATENÚA EL FENOTIPO EN MODELOS DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario mortal y dominante causado por la expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen huntingtina (*HTT*). Dado que la reducción del ARN mensajero HTT mutante patógeno es terapéutica, **Kathryn H. Morelli** y colegas del Departamento de Medicina Celular y Molecular en la Universidad de California en San Diego, La Jolla, desarrollaron un sistema CRISPR-Cas13d mutante sensible al alelo de ARN CAGEX dirigido a CRISPR-Cas13d (Cas13d-CAGEX) que elimina el ARN CAGEX tóxico en fibroblastos derivados de pacientes con EH y neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas. La administración intrastriatal de Cas13d-CAGEX a través de un vector viral adenoasociado reduce selectivamente los niveles de ARNm y proteína HTT mutante en el cuerpo estriado de ratones heterocigotos zQ175, un modelo de EH. Esto también condujo a una mejor coordinación motora, atenuó la atrofia estriatal y la reducción de los agregados de proteínas HTT mutantes. Estas mejorías fenotípicas duraron al menos ocho meses sin efectos adversos y con efectos transcriptómicos mínimos fuera del objetivo. Esto demuestra que un sistema CRISPR-Cas13d dirigido al ARN como enfoque terapéutico para la EH, también puede servir para el tratamiento de otros trastornos hereditarios dominantes.



Desarrollo de un enfoque de terapia génica basado en Cas13d y dirigido al ARN para la enfermedad de Huntington.

Morelli, K.H., Wu, Q., Gosztyla, M.L. et al. An RNA-targeting CRISPR–Cas13d system alleviates disease-related phenotypes in Huntington's disease models. Nat Neurosci 26, 27–38 (2023). https://doi.org/10.1038/s41593-022-01207-1.

CONTRIBUCIÓN DE LOS ASTROCITOS A LA NEURODEGENERACIÓN CEREBRAL

Existe una creciente apreciación de que las células no neuronales contribuyen a la iniciación, progresión y patología de diversos trastornos neurodegenerativos. Los astrocitos influyen en trastornos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica. Las propiedades fisiológicas de los astrocitos se alteran en los trastornos neurodegenerativos y pueden explicar su contribución a la neurodegeneración. En los trastornos neurodegenerativos con mutaciones genéticas específicas estas mutaciones impactan directamente en la función de los astrocitos y pueden sugerir un papel impulsor de los astrocitos en la iniciación de la enfermedad. Las firmas transcriptómicas y proteómicas de los astrocitos se alteran durante la progresión de los trastornos neurodegenerativos y pueden relacionarse con cambios funcionales. Dado el papel central de los astrocitos en los trastornos neurodegenerativos, posibles estrategias podrían dirigirse a estas células para futuras vías terapéuticas.

Brandebura, A.N., Paumier, A., Onur, T.S. et al. Astrocyte contribution to dysfunction, risk and progression in neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurosci 24, 23-39 (2023). https://doi.org/10.1038/s41583-022-00641-1.

ASTROCITOS EN EL INICIO Y PROGRESIÓN DE LA EPILEPSIA

La epilepsia afecta a ~65 millones de personas en todo el mundo. Las opciones de tratamiento de primera línea incluyen >20 medicamentos anticonvulsivos, pero el control de las convulsiones no se logra en aproximadamente un tercio de los pacientes. Los medicamentos anticonvulsivos actúan principalmente sobre las neuronas y pueden proporcionar un control sintomático de las convulsiones, pero no alteran el inicio y la progresión de la epilepsia y pueden causar efectos adversos graves. Por lo tanto, se necesitan medicamentos con nuevos objetivos celulares y moleculares y mecanismos de acción. La evidencia acumulada indica que los astrocitos son cruciales para los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia, lo que aumenta la posibilidad de que estas células puedan ser nuevas dianas terapéuticas. La desregulación de las funciones clave de los astrocitos (gliotransmisión, metabolismo celular y función inmune) contribuye al desarrollo y progresión de la hiperexcitabilidad en la epilepsia. Una mejor comprensión de las funciones de los astrocitos en la epilepsia conducirá a nuevas terapias para prevenir el inicio y la progresión de la epilepsia.

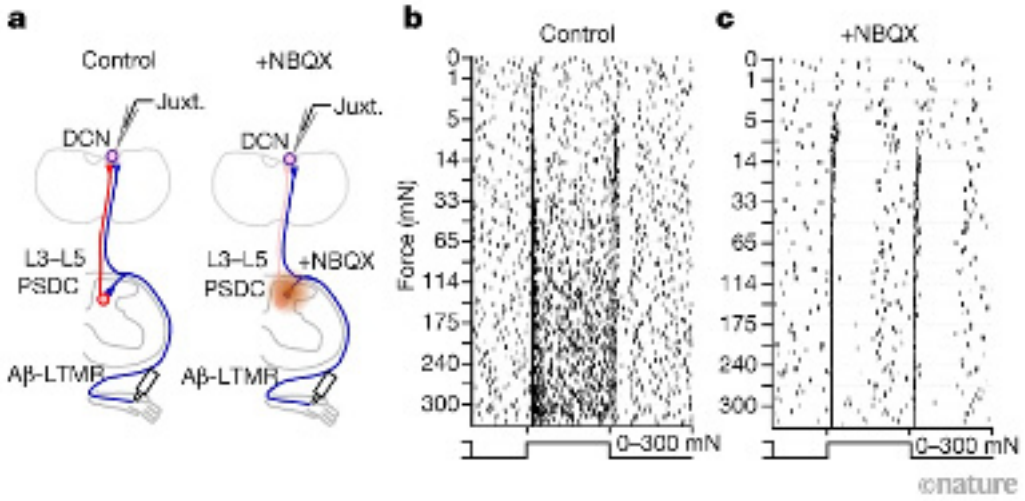
Vezzani, A., Ravizza, T., Bedner, P. et al. Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. Nat Rev Neurol 18, 707–722 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00727-5.

DOS VÍAS SENSORIALES CONVERGEN PARA CODIFICAR EL TACTO

Las señales táctiles de la piel se llevan al cerebro mediante proyecciones entremezcladas de dos vías en la médula espinal. Estas vías transmiten características distintivas de estímulos táctiles y convergen diferencialmente en las neuronas del tronco encefálico que dirigen diferentes aspectos del tacto a varias regiones del cerebro.

Nuestro sentido del tacto está mediado por células neuronales sensoriales que tienen un proceso (axón) que se extiende desde la piel hasta la médula espinal. Para muchas de estas neuronas sensoriales, especialmente aquellas con cuerpos celulares grandes, el axón continúa ascendiendo en la médula espinal hasta el tronco encefálico en la base del cerebro. Allí, las terminaciones axonales de estas neuronas forman conexiones con neuronas de "retransmisión" que transmiten señales táctiles a regiones cerebrales con funciones "superiores". Esta vía "directa" piel-tronco encefálico se considera el conducto principal por el cual las señales evocadas por el tacto llegan al cerebro. Sin embargo, estas neuronas sensoriales táctiles también forman conexiones sinápticas extensas en la médula espinal, donde activan neuronas llamadas "neuronas de columna dorsal post-sinápticas" (PSDC). Estas también se proyectan al tronco encefálico. Esta segunda vía multi-sináptica desde la piel hasta la médula espinal y el tronco encefálico es la vía "indirecta". Debido a que los axones ascendentes de las vías directas e indirectas están entremezclados en la médula espinal, no ha sido posible probar las contribuciones de las vías a la sensación del tacto.

Las vías directas e indirectas contribuyen a la representación del cerebro del inicio y el desplazamiento del tacto. La vía directa es la que transmite vibraciones de alta frecuencia y, por lo tanto, es crucial para señalar las características espaciales y temporales detalladas del tacto. Por el contrario, la vía indirecta codifica la intensidad de la hendidura de la piel, bien en el rango de alta fuerza (intenso, pero no doloroso). Sorprendentemente, aunque las dos vías codifican características distintas de los estímulos táctiles, se alinean en el tronco encefálico y convergen en las mismas neuronas del tronco encefálico. Por lo tanto, la sensación en un área pequeña de la piel se genera por una combinación de entradas de vía directa e indirecta. El grado en que las vías directas e indirectas convergen en las neuronas individuales del tronco encefálico da forma al tipo de información que finalmente se transmite a varias regiones del cerebro.



Codificación de estímulos táctiles por las vías neuronales directas e indirectas.

Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03614-7

Turecek, J. et al. The encoding of touch by somatically aligned dorsal column subdivisions. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-022-05470-x (2022).

Abraira, V. E. & Ginty, D. D. Neuron 79, 618–639 (2013)

Mountcastle, V. B. The Sensory Hand: Neural Mechanisms of Somatic Sensation (Harvard Univ. Press, 2005).

Saal, H. P. & Bensmaia, S. J. Trends Neurosci. 37, 689–697 (2014).

Brown, A. G. & Fyffe, R. E. J. Physiol. 321, 31–47 (1981).

NEURONAS QUE PROMUEVEN LA RECUPERACIÓN DE LA PARÁLISIS CAUSADA POR DAÑO MEDULAR

Los tratamientos mejorados para la lesión de la médula espinal requieren tanto desarrollo tecnológico como conocimientos sobre la biología de la recuperación. Los mapas moleculares de alta resolución del sistema nervioso están comenzando a proporcionar esto último.

La lesión de la médula espinal puede conducir a una pérdida debilitante de movimiento y sensibilidad. Aunque la recuperación completa de la movilidad sigue siendo un objetivo difícil de alcanzar, la estimulación eléctrica de la médula espinal durante la rehabilitación ha permitido mejoras sustanciales en el movimiento, incluso en individuos que estaban completamente paralizados. **Kathe et al.** comienzan a descubrir los mecanismos neuronales que subyacen a esta mejora. Los autores presentan un mapa molecular detallado de la médula espinal lesionada en ratones durante la recuperación de la parálisis, y utilizan este mapa para identificar un tipo de célula que tiene un papel crucial en la rehabilitación. Este tipo de comprensión biológica es un paso importante para lograr la restauración completa de la función motora.

La estimulación eléctrica epidural (EES) fue desarrollada originalmente hace más de 50 años como un método de alivio del dolor. EES implica implantar paletas flexibles que contienen múltiples electrodos debajo del músculo y el hueso, justo por encima de la duramadre de la médula espinal (la membrana más externa que recubre el sistema nervioso). Los electrodos emiten corrientes eléctricas que pueden activar las neuronas cercanas en la médula espinal, así como las vías neuronales que entran y salen de la médula espinal. En el contexto de la lesión de la médula espinal, este enfoque se ha utilizado para estimular las neuronas sobrevivientes debajo de la lesión, mejorando la función motora. Sin embargo, el progreso en el tratamiento de la parálisis mediante EES inicialmente enfrentó varios desafíos. Por ejemplo, los diseños de los primeros electrodos EES no fueron óptimos para activar componentes de la médula espinal que son cruciales para la recuperación motora. Además, los dispositivos EES no podrían producir de manera flexible los diversos patrones de estimulación que se necesitan para soportar una amplia gama de movimientos de una manera adaptada al individuo. En la última década, se ha avanzado mucho en la mejora tanto de la tecnología como de nuestra comprensión de los mecanismos biológicos que sustentan el éxito de la rehabilitación. Un paso clave ha sido el desarrollo de implantes mejorados y programas de estimulación, motivado en parte por el descubrimiento de que los diseños anteriores interrumpían las señales sensoriales que promueven la recuperación. Específicamente, los diseños más nuevos pueden dirigirse de manera más selectiva a las regiones de la "raíz dorsal" de la médula espinal, que contienen vías neuronales que transmiten información sensorial que puede ayudar a permitir caminar.

La primera parte del estudio actual incluyó un ensayo clínico en el que nueve individuos que tenían parálisis grave o completa recibieron EES, y tres de los participantes (todos con parálisis completa) recibieron tratamiento con un electrodo de nuevo diseño. Todos los individuos recuperaron inmediatamente cierta capacidad para caminar con apoyo robótico durante la estimulación, y la mayoría mostró un aumento considerable en su capacidad para soportar peso y una mejora sostenida en la marcha después de cinco meses de tratamiento y rehabilitación de EES. Lo que no ha quedado claro

es cómo el tratamiento del EES conduce a una reorganización de los circuitos neuronales, de modo que las neuronas que se salvan de lesiones puedan ayudar en la recuperación. Comprender cómo EES remodela los circuitos espinales podría ayudar a los investigadores a desarrollar técnicas específicas para restaurar la marcha y, potencialmente, permitir la recuperación de movimientos más complejos.

La médula espinal comprende muchos tipos de células diversas y altamente interconectadas. Para explorar cómo los distintos tipos de células podrían estar involucrados en la recuperación mediada por EES, Kathe et al. desarrollaron un modelo de ratón que recapitula muchas características clave de la neurorrehabilitación del EES en humanos. Luego secuenciaron ARN de células individuales y cortes de la médula espinal para generar mapas de alta resolución de la expresión génica en varias etapas de rehabilitación. Esta estrategia les permitió capturar cambios detallados en la expresión génica que ocurren durante la recuperación mediada por EES.

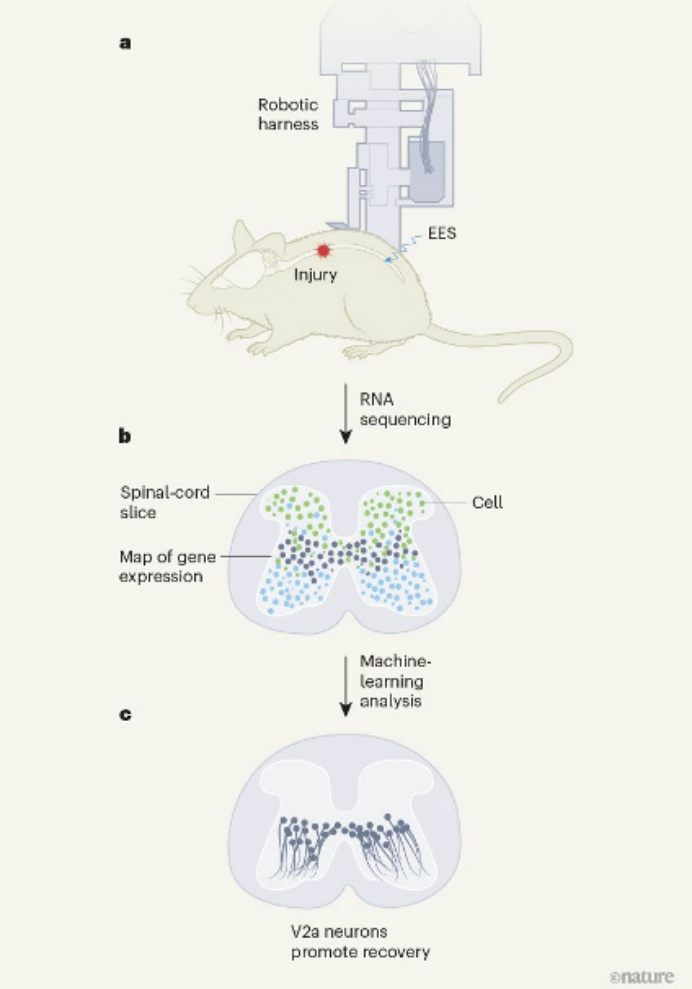
El grupo había desarrollado previamente un enfoque de aprendizaje automático para analizar los datos de expresión génica que permitían identificar los tipos de células que responden a un estímulo biológico. Kathe y sus colegas hicieron uso de esta herramienta para identificar un tipo específico de neurona excitatoria en la médula espinal lumbar que muestra respuestas consistentes y robustas a la aplicación aguda y crónica de EES. Los autores llaman a estas células neuronas SCVsx2::Hoxa10. Son un subconjunto lumbar de un tipo de célula en el tronco encefálico de los vertebrados y la médula espinal conocida como neuronas V2a, que contribuyen a diversos aspectos de la locomoción y el movimiento de las extremidades. Los hallazgos actuales sugieren que este tipo de célula también es activado por EES y podría tener un papel clave en la recuperación.

Para determinar si estas neuronas V2a promueven la recuperación de la marcha, los autores realizaron una serie de experimentos para examinar los efectos del silenciamiento o la activación de las células en ratones. Descubrieron que el silenciamiento de estas neuronas afectaba la recuperación mediada por el SES de caminar después de una lesión de la médula espinal, mientras que la activación de las neuronas, incluso en ausencia de tratamiento con EES, producía mejoras en la marcha. Estos resultados apoyan un modelo en el que EES activa las neuronas V2a para impulsar una reorganización de los circuitos espinales y promover la restauración de la función motora. En términos más generales, los hallazgos son consistentes con la idea de que ciertos tipos de neuronas espinales que han perdido sus aportes del cerebro después de una lesión pueden ser "redespertadas" o reutilizadas para restaurar el movimiento si se les da la combinación adecuada de estimulación y rehabilitación.

La reducción de la inhibición neuronal restaura la locomoción en ratones paralizados. La identificación de un tipo de célula organizadora de la recuperación es un gran paso adelante en nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a la rehabilitación mediada por EES. Pero aún no se ha obtenido una imagen completa de cómo se reorganiza la médula espinal. Los datos de Kathe y sus colegas muestran que, además de las neuronas V2a, muchos otros tipos de células responden al EES, incluidas muchas neuronas inhibidoras. De hecho, un hallazgo sorprendente del estudio es que el EES se asocia con una disminución general de la actividad neuronal en la médula espinal, lo que sugiere que la inhibición neural es parte de la recuperación. Cómo la activación de las neuronas V2a por EES induce cambios en las neuronas inhibitorias, y cómo EES altera la dinámica neuronal en la médula espinal para promover la salida motora, sigue siendo desconocido.

La lesión de la médula espinal a menudo preserva algunas de las vías neuronales que descienden del cerebro a la médula espinal, lo que hace que sus conexiones se reorganicen. Si el tratamiento con EES altera las señales que las neuronas V2a reciben del cerebro, entonces identificar y modular estas vías descendentes podría proporcionar otra vía para el tratamiento.

A pesar de los desafíos que persisten, los mapas moleculares detallados y los enfoques de secuenciación, como los descritos por Kathe et al., servirán como un recurso útil para guiar la investigación futura de los circuitos que subyacen a la recuperación del movimiento. El desarrollo de enfoques para mejorar la neurorrehabilitación, junto con un conjunto de herramientas en rápido crecimiento para acceder a tipos específicos de células en el sistema nervioso, hacen que las perspectivas de tratamientos dirigidos basados en circuitos para la lesión de la médula espinal parezcan cada vez más prometedoras.



Un modelo de ratón para identificar neuronas que restauran la capacidad de caminar. (a) Kathe et al. colocaron ratones que habían sufrido una lesión de la médula espinal en un arnés robótico para apoyar los movimientos de los animales durante la recuperación. Los autores desarrollaron un enfoque personalizado de estimulación eléctrica epidural (EES) para activar las vías neuronales sensoriales durante la rehabilitación. (b) Tomaron cortes de la médula espinal de los animales en varias etapas de rehabilitación, y utilizaron la secuenciación de ARN para generar mapas de expresión génica a través de la médula espinal a lo largo del tiempo. (c) Utilizando un enfoque de aprendizaje automático para analizar estos mapas, encontraron una subpoblación de neuronas V2a en la médula espinal lumbar, llamadas neuronas SCVsx2::Hoxa10, que respondieron consistentemente al EES. La activación de estas neuronas promovió la restauración de la función motora y mejoró la capacidad de los ratones para caminar.

Nature 611, 452-453 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-02234-5

Wagner, F. B. et al. Nature 563, 65–71 (2018).

Kathe, C. et al. Nature 611, 540–547 (2022).

Shealy, C. N., Mortimer, J. T. & Reswick, J. B. Anesth. Analg. 46, 489–491 (1967).

Cook, A. W. Hosp. Pract. 11, 51–58 (1976).

Harkema, S. et al. Lancet 377, 1938–1947 (2011).

Edgerton, V. R. & Harkema, S. Expert Rev. Neurother. 11, 1351–1353 (2014).

Rowald, A. et al. Nature Med. 28, 260–271 (2022).

Formento, E. et al. Nature Neurosci. 21, 1728–1741 (2018).

Takeoka, A. Neurosci. Res. 154, 1–8 (2020).

Eisdorfer, J. T. et al. Front. Mol. Neurosci. 13, 163 (2020).

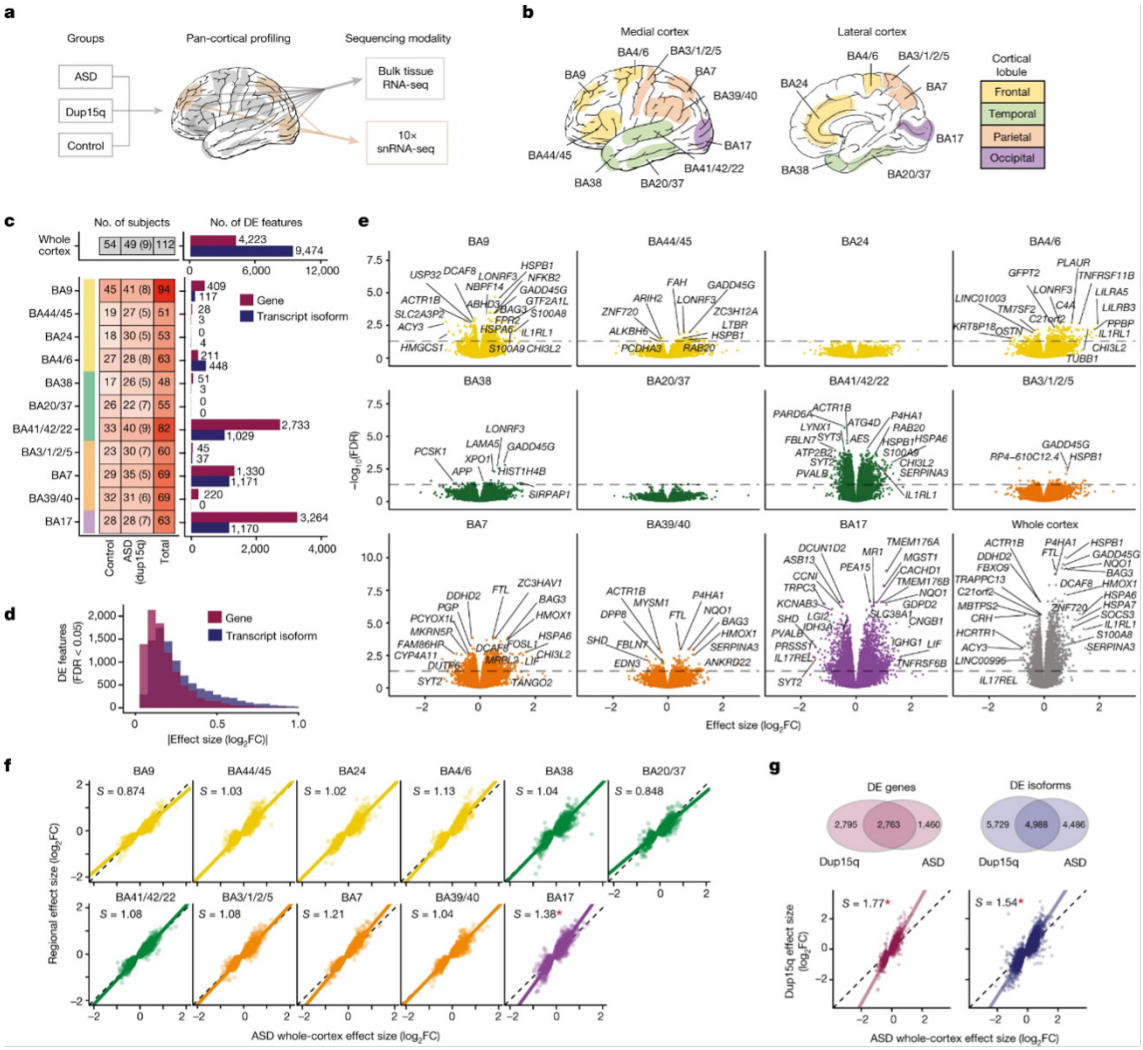
Skinnider, M. A. et al. Nature Biotechnol. 39, 30–34 (2021).

Kiehn, O. Nature Rev. Neurosci. 17, 224–238 (2016).

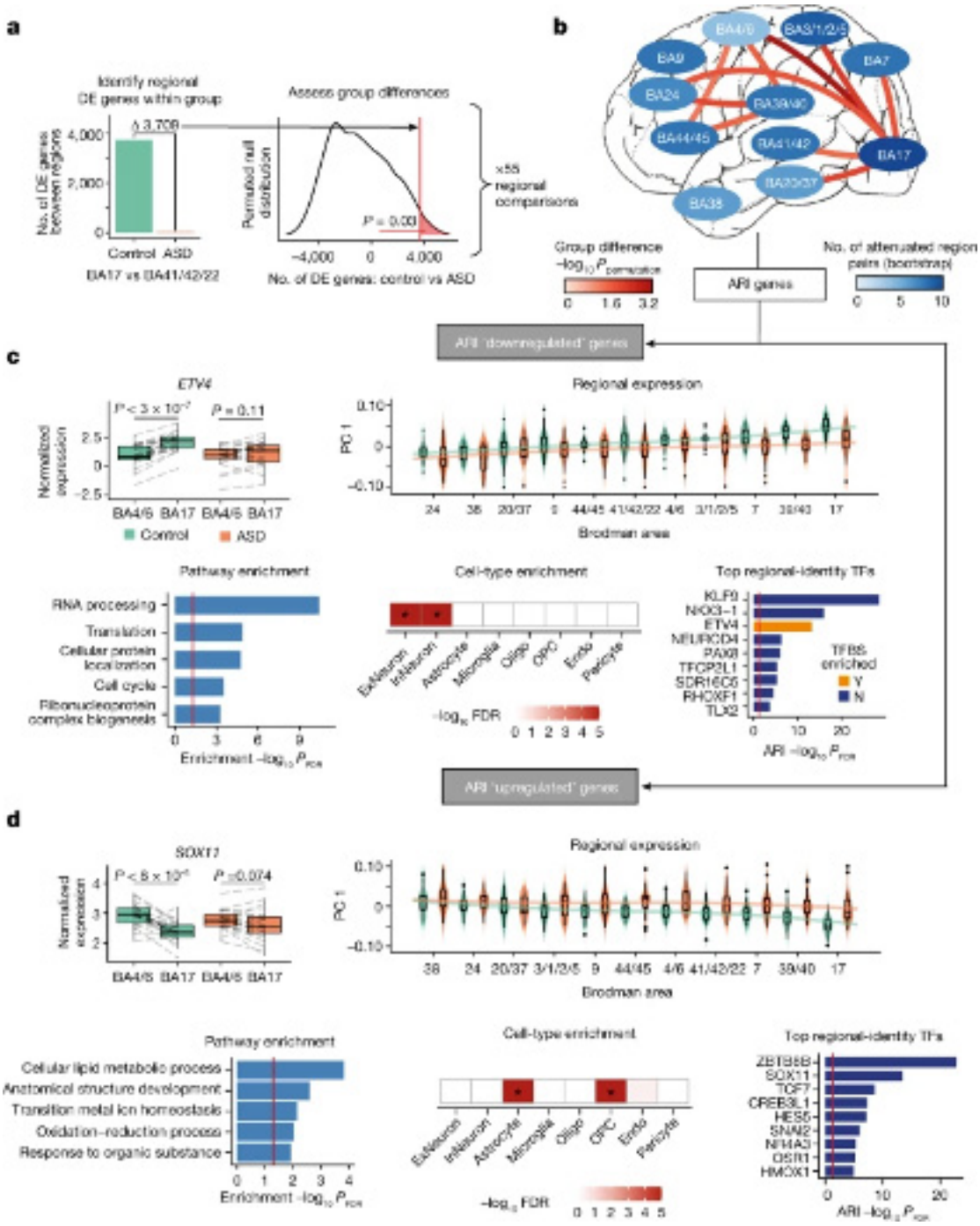
Mich, J. K. et al. Cell Rep. 34, 108754 (2021).

UNA AMPLIA DESREGULACIÓN TRANSCRIPTÓMICA OCURRE EN LA CORTEZA CEREBRAL DE LOS PACIENTES CON AUTISMO

Los trastornos neuropsiquiátricos carecen 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, Jillian R. Haney, Brie Wamsley** y colegas del *Lifespan Brain Institute at Penn Medicine* y del *The Children's Hospital* de Filadelfia, y del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Pensilvania, del *Center for Neurobehavioral Genetics, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, David Geffen School of Medicine*, del *Center for Autism Research and Treatment*, del *Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences* y del Departamento de Genética en la *David Geffen School of Medicine*, de la Universidad de California en Los Angeles, 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 co-expresión 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 para involucrar ampliamente las regiones senso–riales primarias.



Diferencias transcriptómicas asociadas a TEA en 11 regiones corticales.



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

Gandal, M.J., Haney, J.R., Wamsley, B. et al. Broad transcriptomic dysregulation occurs across the cerebral cortex in ASD. Nature 611, 532–539 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05377-7.

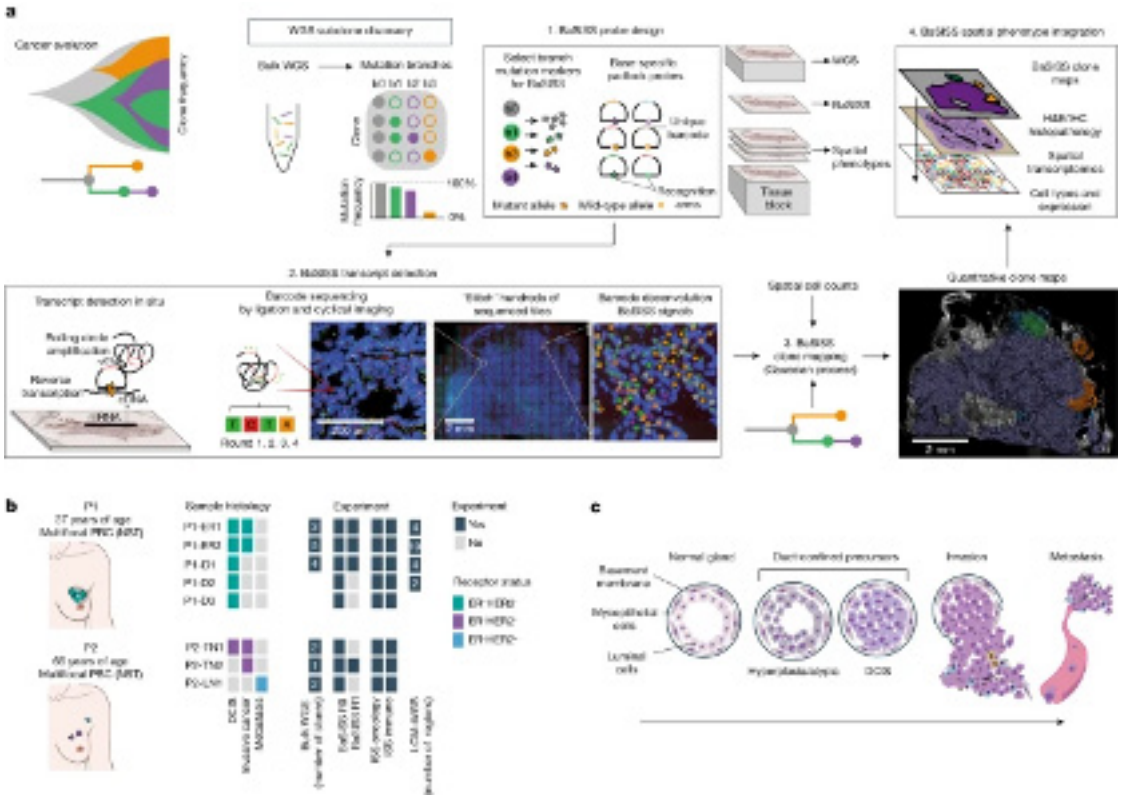
03

CÁNCER

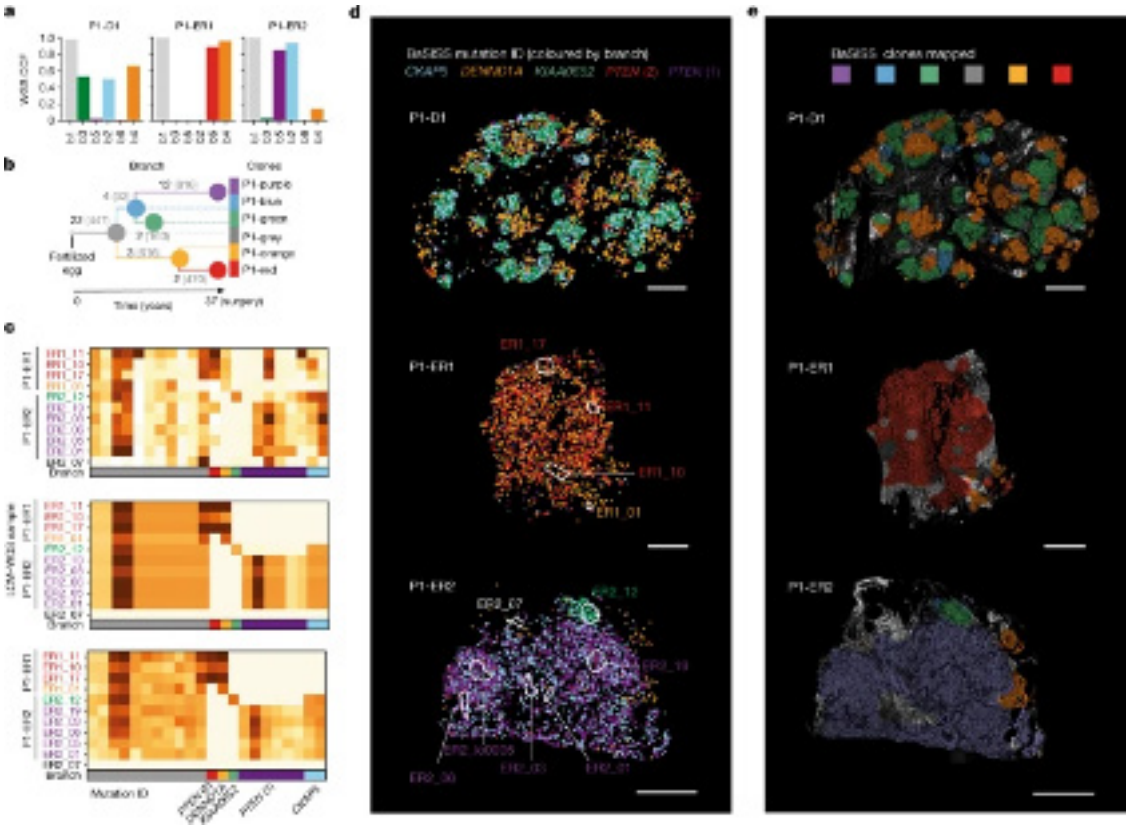
LA GENÓMICA ESPACIAL MAPEA LA ESTRUCTURA, NATURALEZA Y EVOLUCIÓN DE LOS CLONES DE CÉLULAS CANCEROSAS

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, Jessica Svedlund** y colegas del *European Molecular Biology Laboratory*, en el *European Bioinformatics Institute* (EMBL-EBI) y 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 propor–cionan 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 policlonales ocurrieron a escala macroscópica pero segregadas dentro de estructuras microanatómicas.

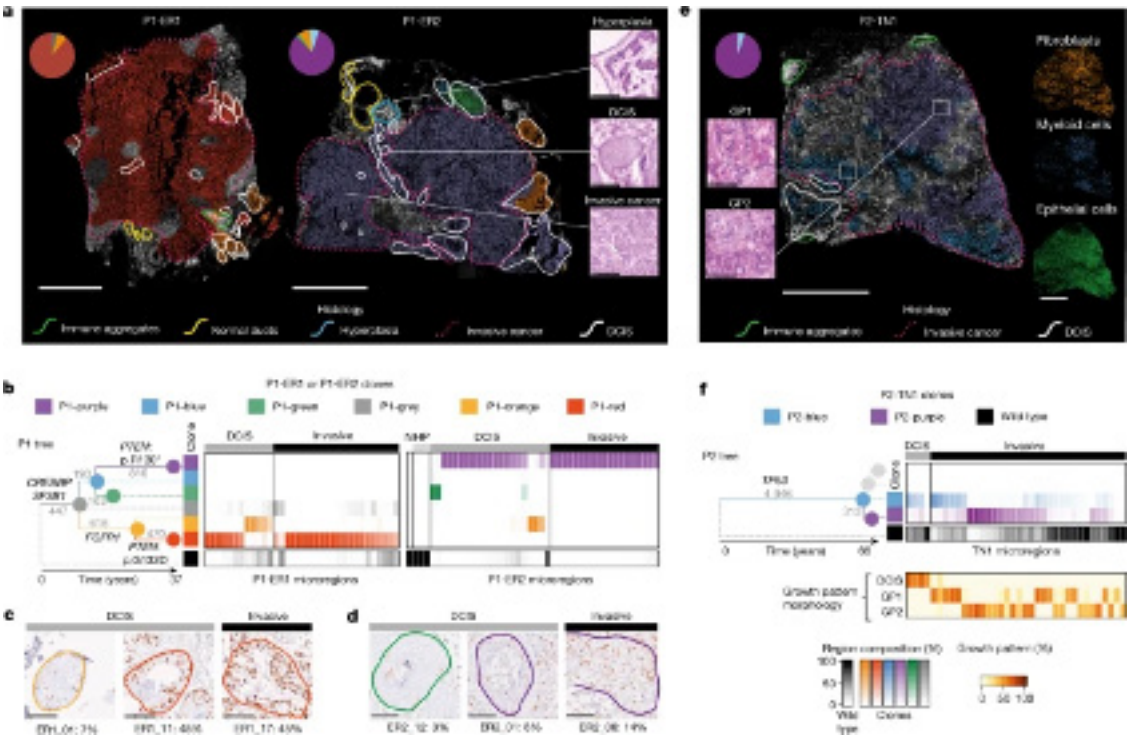
A través de las etapas del carcinoma ductal *in situ*, el cáncer invasivo y la metástasis de los ganglios linfáticos, se muestra que los territorios subclonales exhiben características transcripcionales e histoló–gicas distintas y microambientes celulares. Estos resultados proporcionan ejemplos de los 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.

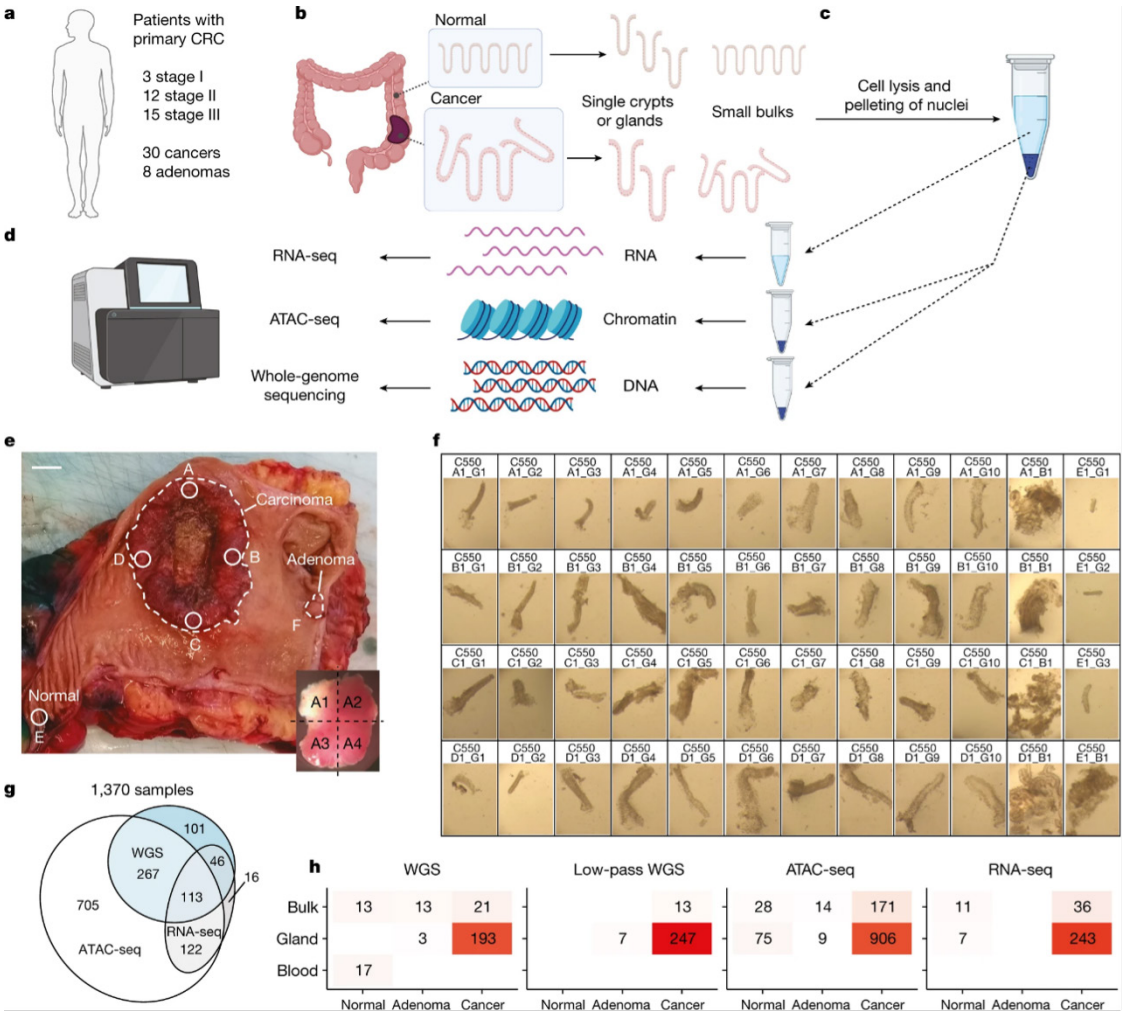


Clones genéticos mapeados en contexto histológico a partir de tres PBC.

Lomakin, A., Svedlund, J., Strell, C. et al. Spatial genomics maps the structure, nature and evolution of cancer clones. Nature 611, 594–602 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05425-2.

LA COEVOLUCIÓN DEL GENOMA Y EL EPIGENOMA EN EL CÁNCER COLORRECTAL

Las neoplasias malignas colorrectales son una de las principales causas de muerte relacionada con el cáncer y han sido objeto de un extenso estudio genómico. Sin embargo, las mutaciones del ADN por sí solas no explican completamente la transformación maligna. **Timon Heide** y colegas del *Centre for Evolution and Cancer*, *en The Institute of Cancer Research* de Londres, y del *Computational Biology Research Centre* de Milan, investigaron la coevolución del genoma y el epigenoma de los tumores colorrectales a resolución de clon único utilizando perfiles multiómicos espaciales de glándulas individuales. Se recogieron 1370 muestras de 30 cánceres primarios y 8 adenomas concomitantes y se generaron 1207 perfiles de accesibilidad de la cromatina, 527 genomas completos y 297 transcriptomas completos. Los autores encontraron una selección positiva para mutaciones de ADN en genes modificadores de cromatina y alteraciones recurrentes de accesibilidad a la cromatina somática, incluso en regiones reguladoras de genes impulsores del cáncer que de otro modo carecerían de mutaciones genéticas. Las alteraciones de todo el genoma en la accesibilidad para la unión del factor de transcripción involucraron CTCF, regulación negativa del interferón y mayor accesibilidad para las familias de factores de transcripción SOX y HOX, lo que sugiere la participación de genes del desarrollo durante la tumurigénesis. Las alteraciones de la accesibilidad a la cromatina somática fueron hereditarias y distinguieron los adenomas de los cánceres. El análisis de firma mutacional mostró que el epigenoma a su vez influye en la acumulación de mutaciones de ADN. Este estudio proporciona un mapa de la heterogeneidad tumoral genética y epigenética, con implicaciones fundamentales para comprender la biología del cáncer colorrectal.

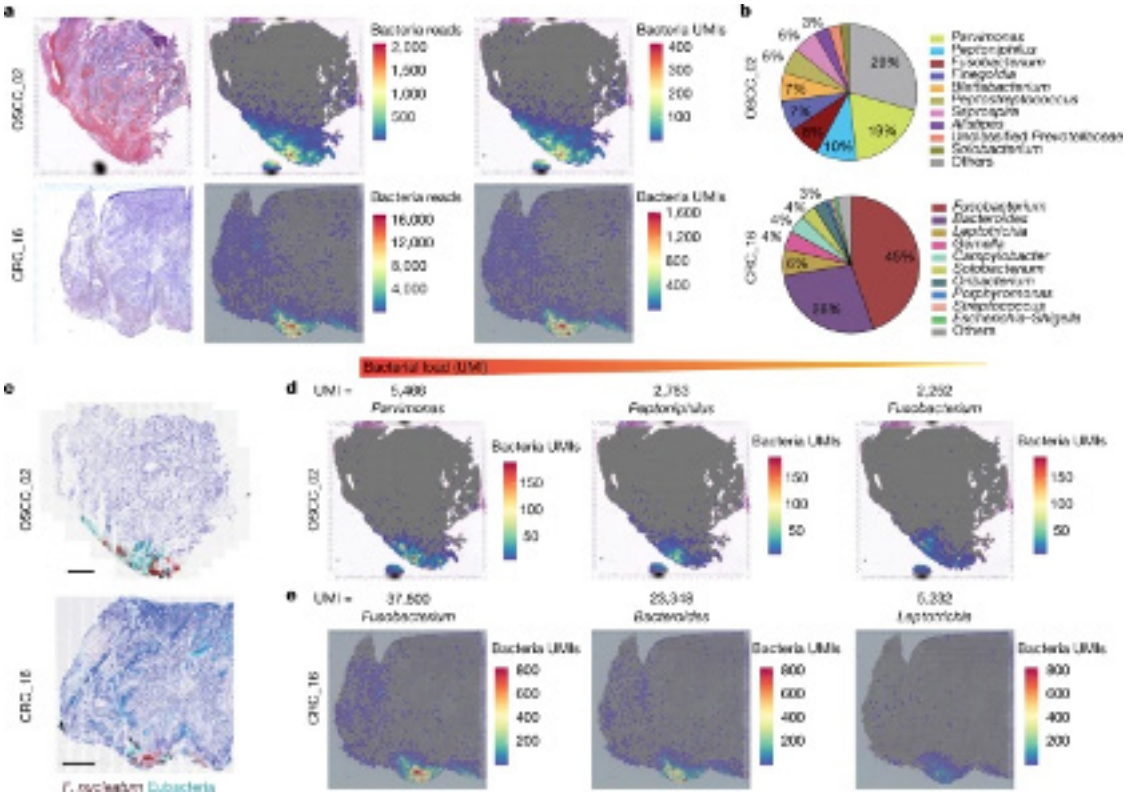


Multiómicas espaciales de una sola glándula.

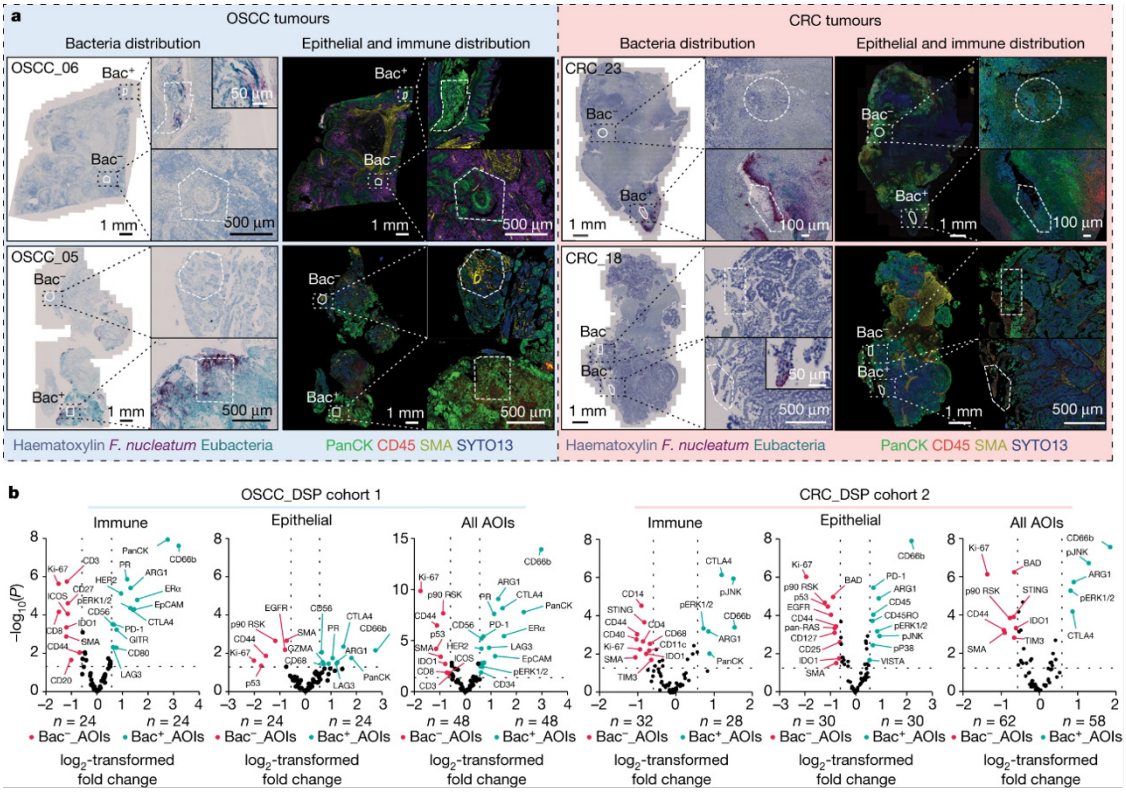
Heide, T., Household, J., Cresswell, G.D. et al. The co-evolution of the genome and epigenome in colorectal cancer. Nature 611, 733-743 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05202-1.

EFECTO DE LA MICROBIOTA INTRATUMORAL SOBRE LA HETEROGENEIDAD ESPACIAL Y CELULAR EN EL CÁNCER

La microbiota asociada al tumor es un componente intrínseco del microambiente tumoral en los tipos de cáncer humano. Hasta ahora, los estudios intratumorales de huésped-microbiota se han basado en gran medida en el análisis de tejido a granel, que oscurece la distribución espacial y el efecto localizado de la microbiota dentro de los tumores. Aplicando tecnologías de perfiles espaciales *in situ* y secuenciación de ARN unicelular al carcinoma oral de células escamosas y al cáncer colorrectal, **Jorge Luis Galeano Niño** y colegas de la *Human Biology Division* del *Fred Hutchinson Cancer Center* de Seattle, en Washington, descubrieron interacciones espaciales, celulares y moleculares huésped-microbio. Las comunidades bacterianas pueblan micronichos que están menos vascularizados, altamente inmunosupresores y asociados con células malignas con niveles más bajos de Ki-67 en comparación con las regiones tumorales negativas para bacterias. Los autores desarrollaron un método de secuenciación de ARN unicelular que llamaron INVADEseq (secuenciación de expresión dirigida por invasión-adhesión) y, al aplicarlo a los tumores de los pacientes, identificaron las bacterias asociadas a las células y las células huésped con las que interactúan, así como alteraciones en las vías transcripcionales que están involucradas en la inflamación, la metástasis, la latencia celular y la reparación del ADN. A través de estudios funcionales, muestran que las células cancerosas que están infectadas con bacterias invaden su entorno circundante como células individuales y reclutan células mieloides para las regiones bacterianas. En conjunto, estos datos revelan que la distribución de la microbiota dentro de un tumor no es aleatoria sino que está altamente organizada en micronichos con funciones de células inmunes y epiteliales que promueven la progresión del cáncer.



Distribución espacial de las bacterias intratumorales en todo el tejido tumoral.



Efecto de la microbiota asociada al tumor en micronichos locales.

Galeano Niño, J.L., Wu, H., LaCourse, K.D. et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer. Nature 611, 810-817 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05435-0

LA GENÉTICA Y LA ANATOMÍA MODELAN EL PERFIL DEL CÁNCER DE OVARIO

Las opciones terapéuticas disponibles para tratar el cáncer de ovario necesitan mejoras. Los datos que revelan el panorama celular, molecular y mutacional a medida que estos tumores crecen y se propagan podrían ayudar a los esfuerzos para desarrollar nuevas terapias dirigidas.

El tipo más común de cáncer de ovario, llamado cáncer de ovario seroso de alto grado (HGSOC), es desafiante desde una perspectiva terapéutica. En el momento en que la mayoría de las personas son diagnosticadas con este tipo de tumor, ya se ha diseminado (metastatizado) desde el sitio primario a regiones distantes, sembrando células cancerosas en múltiples ubicaciones abdominales (sitios intraperitoneales). En ese punto, los síntomas surgen debido a una acumulación de líquido peritoneal en estas áreas. **Vázquez-García et al.** proporcionan información sobre el cáncer de ovario metastásico. Los procesos mutacionales del cáncer de ovario impulsan la evasión inmune específica del sitio.

Se han logrado avances clave en la comprensión de las alteraciones moleculares y genéticas que subyacen al desarrollo de HGSOC, así como en la clarificación de cómo estos tumores son reconocidos por el sistema inmune del huésped y en la caracterización de las células inmunes en el microambiente tumoral (TME). Sin embargo, dicha información proviene principalmente de análisis de sitios individuales de crecimiento tumoral. La heterogeneidad intratumoral, en términos de variación en las células tumorales y las células inmunes presentes, es altamente prevalente en HGSOC, pero las consecuencias de esto aún no están claras.

Hasta ahora, se ha pensado que las variaciones en los tipos de células TME a través de los sitios intraperitoneales surgen de manera aleatoria. Vázquez-García et al. intentan descifrar el patrón de esta diversidad. Los autores reunieron evidencias que incluye datos unicelulares sobre la expresión de genes y proteínas, y evaluaron mutaciones en 160 sitios tumorales en 42 individuos con cáncer de ovario que aún no habían recibido tratamiento. Los autores examinaron el sitio primario de crecimiento tumoral (el ovario o la trompa de Falopio, o ambos) y los sitios a los que se había diseminado el tumor, como el intestino y el peritoneo (la membrana que recubre la pared interna del abdomen). Aplicando modelos matemáticos utilizados en ecología para medir las diferencias dentro y entre individuos, los autores muestran que los constituyentes celulares del TME en este tipo de cáncer de ovario varían no sólo por su estado mutacional, como se mostró anteriormente, sino también como resultado del sitio anatómico del tumor. Este análisis en profundidad proporciona una serie de conocimientos biológicos.

La presencia de células inmunes en los tumores, descritas como linfocitos infiltrantes tumorales (TIL), se asocia con un mayor tiempo de supervivencia para los individuos con cáncer de ovario. Se ha descrito una red de células de diafonía, incluidas las del tumor y del sistema inmune (como las células mieloides

y T). La creación de esta red es desencadenada por células tumorales con mutaciones en el gen *BRCA1*, que tienen una capacidad deteriorada para reparar roturas de ADN, conocida como deficiencia de recombinación homóloga (HRD). Estas células HRD expresan CCL5, un tipo de proteína llamada quimiocina, que induce la migración celular. La generación de esta red también es posible gracias a las células mieloides, que responden a la proteína interferón produciendo otras quimiocinas (como CXCL9 y CXCL10), que reclutan células T y las apoyan a través de un proceso de coestimulación.

Vázquez-García et al. determinan que la posición física de esta red de células T es en sitios anatómicos de tumores primarios de HRD que exhiben fragmentos peptídicos llamados antígenos y que tienen altos niveles de vigilancia por parte de las células inmunes (el reconocimiento de antígenos por las células inmunes puede conducir a una respuesta de defensa contra el cáncer). Los autores encontraron que los sitios primarios, considerados representativos de estados tumorales anteriores, tenían un alto número de células T "agotadas" disfuncionales, que son características de una respuesta inmune embotada después del reconocimiento de antígenos.

Estas características fueron acompañadas por la activación de varios tipos de células mieloides, incluyendo un aumento en el número de ciertas células dendríticas y macrófagos (también conocidos como células mieloides) que expresaron altos niveles de quimiocinas, como CXCL9 y CXCL10. Además, la inestabilidad genómica asociada con la pérdida de la proteína BRCA1 en tumores primarios puede dar lugar a la presencia anormal de ADN en el citoplasma. Cuando se detecta, dicho ADN impulsa la inflamación en las células HGSOC, lo que resulta en la activación de la proteína STING y del interferón, lo que aumenta la infiltración de células T en el tumor.

Los autores ampliaron sus hallazgos al mostrar que estas firmas de una respuesta inmune contra el cáncer se enriquecieron en tumores con las características mutacionales de HRD. Sin embargo, estas características faltaban en los tumores sin HRD que tenían otros tipos de anomalías genómicas, como los reordenamientos estructurales de inversión de pliegue (FBI).

En comparación con los tumores HRD, los tumores FBI se enriquecieron en tipos particulares de células T (células T ingenuas o similares a las células madre y células T de memoria central) que parecen ser TIL "espectadores" que no participan en el reconocimiento tumoral. Estos tumores también estaban poblados por subconjuntos inmunosupresores de macrófagos, a menudo llamados macrófagos similares a M2. En consecuencia, en comparación con los tumores FBI, los subtipos HRD mostraron una mayor señalización a través de la vía inflamatoria JAK-STAT, principalmente en los tumores primarios.

Los tumores HRD tenían una regulación positiva crónica acompañante de la señalización de interferón en las células T, en las células cancerosas (que también mostraron una regulación positiva de los genes *HLA* que codifican el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) necesario para la visualización del antígeno) y en las células mieloides asociadas al cáncer. Esto se observó particularmente en los tumores 'HRD-Dup', que exhiben inestabilidad genómica en forma de duplicaciones de ciertas áreas del genoma.

Por lo tanto, un tipo particular de respuesta inflamatoria (denominada inflamación celular tipo I) de la EMT ocurre en el contexto de la inflamación intrínseca de células tumorales que está mediada por interferones e impulsada por la inestabilidad genómica (HRD), y en la producción asociada de un tipo particular de interferón (interferón tipo I) por las células dendríticas. Además, la presencia de linfocitos T CD8 y células dendríticas muy próximas entre sí, necesaria para la función de estos linfocitos T en las defensas antitumorales, se observó principalmente en el sitio primario de los tumores HRD.

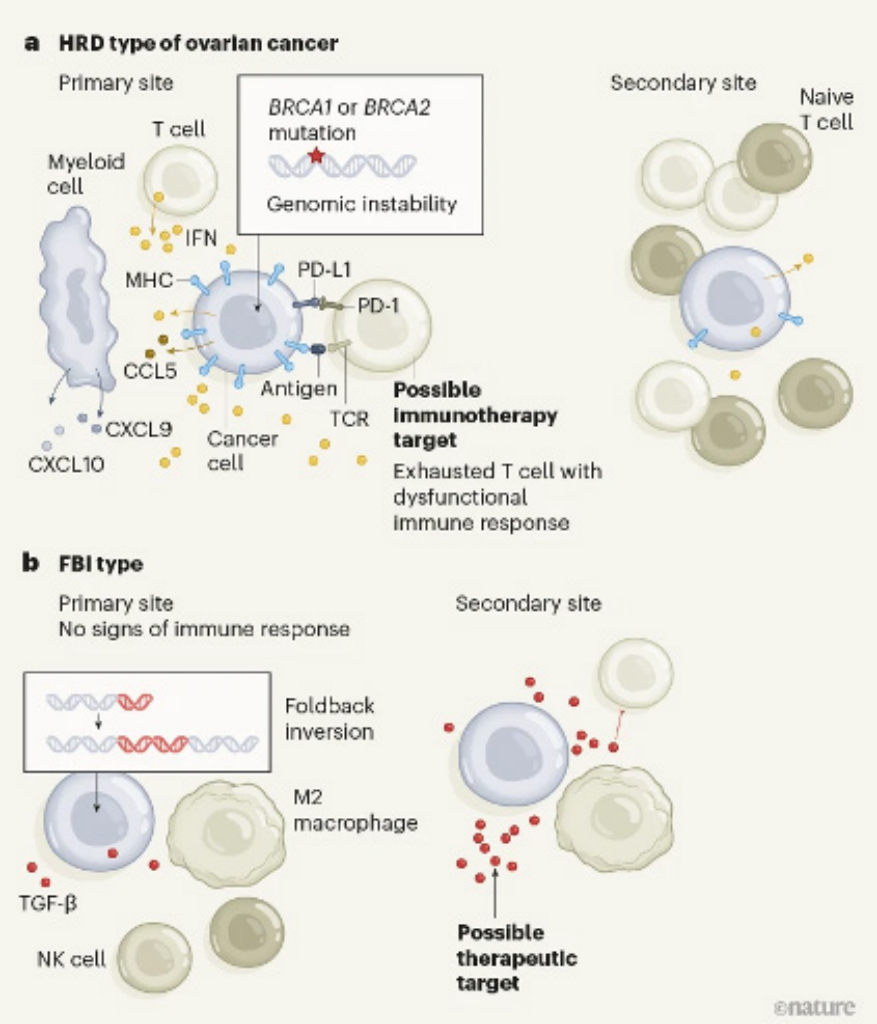
La metástasis de tumores a sitios secundarios se asoció con la evolución del TME, que parecía estar afectado por la ubicación particular del sitio secundario del tumor. La abundancia de células T CD8 en los sitios tumorales intraperitoneales fue consistentemente mayor que en los tumores primarios, pero la capacidad de las células inmunes para el reconocimiento tumoral disminuyó en los sitios secundarios en relación con el sitio primario. Este fue particularmente el caso de los tumores HRD, que perdieron su diversidad de estados de células T en sitios secundarios y fueron notablemente deficientes en células T agotadas y macrófagos, células que podrían revitalizarse a través de la inmunoterapia.

¿Qué factores podrían explicar este cambio en la capacidad de las células inmunes para reconocer tumores? Vázquez-García y sus colegas identificaron una disminución en la expresión de genes *HLA* en células tumorales en sitios secundarios como un posible mecanismo, a través de la deleción de una sección de un cromosoma que contiene genes *HLA*. Otros mecanismos, como el silenciamiento de la vía de detección de ADN y producción de interferón mediante la regulación del complejo ADN-proteína de la cromatina (regulación epigenética), o la pérdida de moléculas de quimiocinas intrínsecas al tumor, también podrían estar involucrados.

Las señales locales del tejido huésped también podrían tener un papel, porque las metástasis intestinales mostraron un aumento en las interacciones entre las células tumorales y las células inmunes, a diferencia de las de los sitios de tejido adiposo, que mostraron una reducción en la diafonía tumoral-célula inmune en comparación con la del sitio primario. En particular, los sitios intraperitoneales de los tumores FBI tenían altos niveles de expresión de TGF-β, una proteína que impulsa la supresión inmune y la exclusión de células T. Finalmente, se detectaron subconjuntos inmunosupresores de células inmunes, como células T reguladoras, células asesinas naturales supresoras y células mieloides, tanto en los sitios primarios como en los secundarios. Por lo tanto, el sitio anatómico en sí mismo podría imponer presiones distintas que impulsan y dan forma a estados específicos de células malignas.

Aunque no se aborda en este estudio, la regulación epigenética podría ser crucial para la adquisición de estos cambios en las características de las células tumorales a medida que el cáncer se propaga. La investigación simultánea de diversos aspectos de las células tumorales mediante análisis genómicos, epigenómicos y transcriptómicos será esencial para comprender cómo dicha plasticidad de células tumorales esculpe el TME en HGSOC.

El trabajo de Vázquez-García y sus colegas prepara el escenario para nuevos descubrimientos y desarrollo terapéutico. Los ensayos clínicos de inmunoterapia para HGSOC, que hasta ahora se han realizado sin utilizar una estrategia de biomarcadores para identificar a las personas que tienen más probabilidades de responder a la terapia, han arrojado resultados decepcionantes. Los hallazgos de los autores confirman que las personas con tumores HRD tendrían más probabilidades de beneficiarse de una inmunoterapia llamada "bloqueo del punto de control inmunitario" que aquellos con tumores sin HRD. Sin embargo, las futuras investigaciones mecanicistas y basadas en biomarcadores en esta área deben considerar la complejidad del proceso metastásico. Los diseños de inmunoterapia combinatoria que incluyan más de un tipo de inmunoterapia deberían tener en cuenta los hallazgos de Vázquez-García y sus colegas, y podrían investigar el bloqueo de TGF-β como una posible estrategia para el tratamiento de tumores FBI. Finalmente, este trabajo nos recuerda la naturaleza compleja de HGSOC y destaca la necesidad urgente y aún no satisfecha de intervenciones de inmunoterapia tempranas y curativas.



Cáncer de ovario humano. Vázquez-García et al. examinaron el cáncer y las células inmunes en los sitios primarios y secundarios de crecimiento tumoral. (a) Los autores observaron que los tumores asociados con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2* (denominados tumores HRD) tienen deficiencias en un proceso de reparación del ADN llamado recombinación homóloga, que conduce a la inestabilidad genómica. Las células cancerosas o las células inmunitarias (células mieloides o células T) en estos sitios primarios expresan moléculas inflamatorias como el interferón (IFN), CCL5, CXCL9 y CXCL10. Las células inmunitarias llamadas células T pueden atacar el cáncer después de reconocer fragmentos peptídicos, llamados antígenos, que se unen al receptor de células T (TCR) y al complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Estas células T se "agotaron" a través de las interacciones con las proteínas PD-1 y PD-L1, y la inmunoterapia podría combatir esta disfunción. En comparación con el sitio primario, algunos sitios secundarios tienen células inmunes llamadas células T naïve, menos moléculas MHC e IFN, y más células T. (b) Algunos tumores (denominados tumores del FBI) tienen reordenamientos de ADN llamados inversiones foldback. Los sitios primarios de los tumores FBI contienen la molécula inmunosupresora TGF-β y células inmunes inactivas: células T naïve, células asesinas naturales (NK) y macrófagos M2. Los sitios secundarios también tienen macrófagos M2. El TGF-β podría ofrecer un objetivo para aliviar la supresión de las células inmunitarias.

Nature 612, 634-636 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04169-3

Vázquez-García, I. et al. Nature 612, 778–786 (2022).

RELOJES EPIGENÉTICOS, ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER

Los cambios globales de metilación en las células envejecidas afectan el riesgo de cáncer y la homeostasis tisular. El cáncer y el envejecimiento van acompañados de cambios estereotipados en el paisaje epigenético, incluida la pérdida progresiva de la metilación del ADN en regiones genómicas pobres en genes. La hipometilación global surge en células que han sufrido muchas divisiones, probablemente debido a un mantenimiento imperfecto. La evidencia sugiere que la hipometilación global representa un "reloj mitótico" que cuenta las divisiones en las células somáticas y funciona para restringir el envejecimiento de las células y limitar la progresión maligna. Las terapias que modulan el ritmo de la pérdida de metilación o eliminan las células hipometiladas podrían aliviar las enfermedades o cánceres asociados con el envejecimiento.

Varias líneas de evidencia indican que la hipometilación representa un reloj mitótico general. En los tumores, la hipometilación afecta a intervalos de tamaño megabase que son pobres en CpG, pobres en genes y de replicación tardía. Los tejidos de individuos mayores también exhiben hipometilación generalizada de las mismas regiones que en el cáncer, aunque de menor magnitud. La hipometilación es más pronunciada en los tejidos epiteliales pro-vidativos, en comparación con el tejido cerebral y otros compartimentos que comprenden en gran medida las células post-mitóticas. Además, las células primarias se hipometilan progresivamente con pasajes crecientes en cultivo, pero su metilación se estabiliza cuando salen del ciclo celular. En las células cancerosas, el grado de hipometilación se correlaciona con la carga mutacional somática, que se establece que tiene propiedades similares a las de un reloj mitótico porque el número de mutaciones aumenta a medida que las células acumulan divisiones.

La pérdida de metilación del ADN asociada con las divisiones celulares es probablemente una consecuencia de un mantenimiento epigenético ineficiente. La metilación se copia durante la replicación del ADN por las metiltransferasas de ADN (DNMT). Sin embargo, el mantenimiento es menos eficiente en las regiones pobres en CpG que se replican al final de la fase S, particularmente en células que se dividen rápidamente. Un estudio de replicación de células madre embrionarias y HeLa mostró que, aunque la metilación se copió a cadenas de ADN hijas, se retrasó y fue propensa a errores en regiones de replicación tardía. Por lo tanto, la hipometilación global es una característica compartida del envejecimiento y las células malignas arraigadas en un mantenimiento ineficiente y una pérdida gradual de metilación a medida que las células somáticas acumulan divisiones.

El reloj de hipometilación mitótica es distinto de los relojes que predicen la edad cronológica a partir de la metilación en los tejidos. Estos relojes de envejecimiento orgánico han atraído considerable atención por su precisión y potencial para predecir la morbilidad y la mortalidad. Los

algoritmos de aprendizaje automático identifican e integran conjuntos de CpG cuyo estado de metilación se correlaciona con la edad. Aunque se han desarrollado relojes de envejecimiento para una variedad de tejidos y organismos, diferentes algoritmos para el mismo tipo de tejido incorporan diferentes CpGs. Esta inconsistencia ha dificultado la interpretación de los cambios de metilación.

Los relojes de envejecimiento de los organismos presumiblemente incorporan múltiples entradas, incluida la composición del tipo celular, las influencias ambientales, las características del reloj mitótico y otras interrupciones que surgen con el tiempo. La entrada del reloj mitótico probablemente incluye hipometilación global, así como hipermetilación focal de islas CpG específicas, que también pueden acumularse a medida que las células se dividen. La hipometilación global y la hipermetilación focal se correlacionan vagamente con la edad cronológica. Una relación entre los relojes mitóticos y envejecidos también está respaldada por la observación de que las variantes de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) que aumentan la longitud de los telómeros están asociadas con un aumento de las predicciones de edad epigenética, sobre la base de mediciones de metilación del ADN en células mononucleares de sangre periférica humana. Debido a que estas variantes permiten que las células experimenten más divisiones antes de la crisis de los telómeros (cuando los telómeros se vuelven demasiado cortos y las células se detienen), una posible explicación es que una mayor división aumenta los cambios de metilación mitótica, lo que acelera el reloj de envejecimiento.

La relación entre los cambios de metilación mitóticos y asociados al envejecimiento se confunde por la heterogeneidad del tipo celular. El ritmo de hipometilación mitótica varía según los tipos de células, y las células madre embrionarias representan un extremo porque permanecen metiladas de manera estable. La edad epigenética también varía entre las células individuales en un tejido, procediendo lentamente en ciertas poblaciones progenitoras. Aunque la relación precisa entre los relojes mitóticos y envejecidos sigue siendo oscura, las propiedades intrínsecas de la célula y los fundamentos mecanicistas del reloj de hipometilación del ADN proporcionan un marco complementario para el estudio de la biología humana y el envejecimiento.

¿Cuál es el impacto de la hipometilación? Su prominencia en el cáncer impulsó una extensa exploración de posibles funciones oncogénicas, sin embargo, décadas de estudio no han logrado aclarar tales roles. La hipometilación en las células tumorales puede representar alternativamente una cicatriz de haber sufrido muchas divisiones en lugar de ser una característica impulsora de la malignidad. El reconocimiento de que la hipometilación es una consecuencia de las divisiones acumuladas sugiere que, en cambio, podría podar las células envejecidas, protegiéndolas de la progresión maligna y afectando la homeostasis del tejido envejecido.

La evidencia sustancial apoya varias de estas funciones restrictivas para la hipometilación. La metilación del ADN juega un papel fundamental en el silenciamiento transcripcional de elementos transponibles (TE) como los retrovirus endógenos (ERV) y los elementos nucleares intercalados largos (LINE), que se insertan en un alto número de copias a lo largo de los genomas de mamíferos. La expresión de TE está fuertemente regulada al alza en una variedad de tumores, particularmente en regiones hipometiladas. En apoyo de un papel causal para la pérdida de metilación, el inhibidor de DNMT 5-azacitidina induce la expresión de LINE y ERV *in vitro* e *in vivo*.

La reactivación de TE desencadena la inmunidad innata a través del mimetismo viral. Los elementos desreprimidos producen ARN bicatenarios, que son detectados por sensores citosólicos que desencadenan una respuesta del interferón tipo I (IFN). Los inhibidores de DNMT activan los TE en las células cancerosas, aumentan la infiltración inmune y sensibilizan a los tumores a la inmunoterapia. La reactivación de LINE también se ha documentado en células senescentes, donde desencadena respuestas de IFN y puede promover la inflamación, un estado inflamatorio crónico relacionado con enfermedades asociadas al envejecimiento.

La hipometilación global también altera la topología de la cromatina, lo que puede afectar los fenotipos de las células neoplásicas y envejecidas. Las regiones genómicas de replicación tardía se localizan en la periferia nuclear y la lámina en células sanas, pero se reubican en el interior y obtienen modificaciones represivas de histonas en células tumorales hipometiladas. Estos cambios arquitectónicos se acompañan de cambios transcripcionales que probablemente afecten los fenotipos tumorales

y de envejecimiento. A diferencia de los TE, la expresión de la mayoría de los genes codificadores de proteínas en las regiones reorganizadas está regulada a la baja en asociación con la pérdida de metilación del ADN y los cambios en la cromatina. Los genes desregulados se enriquecen para funciones relacionadas con la proliferación de células madre, la transición epitelial-mesenquimal y la invasión. Su represión puede restringir el potencial proliferativo e invasivo de las células envejecidas y dificultar la progresión maligna.

Evidencias adicionales sugieren vínculos entre la hipometilación global y la senescencia, un programa conservado que limita la proliferación de células dañadas. Las células senescentes exhiben hipometilación global y cambios profundos en la arquitectura de la cromatina, incluida la formación de focos de heterocromatina asociados a la senescencia (SAHF). Las características clave de los SAHF, incluida su redistribución espacial y su asociación con modificaciones represivas de histonas, recuerdan a la cromatina reorganizada en el envejecimiento hipometilado y las células malignas. Estos paralelismos plantean la posibilidad de que la hipometilación y los cambios de cromatina asociados también promuevan la senescencia.

La metilación del ADN también es crítica para la integridad nuclear y del genoma. La hipometilación global podría contribuir a la iniciación y evolución del tumor al promover la inestabilidad cromosómica. Al mismo tiempo, las respuestas de daño del ADN dependientes de p53 asociadas con la hipometilación como consecuencia de la inhibición o haploinsuficiencia de DNMT pueden causar detención del ciclo celular o apoptosis. Las células envejecidas también albergan fragmentos de cromatina citoplasmática enriquecidos para marcadores de daño en el ADN y heterocromatina que son capaces de activar la vía estimuladora inflamatoria de los genes de interferón (*STING*). Por lo tanto, aunque la hipometilación puede contribuir a la evolución de los tumores, es más probable que su impacto neto restrinja la capacidad proliferativa y la plasticidad de las células envejecidas y promueva su eliminación inmune. Además de verificar la progresión maligna, los efectos de estas secuelas sobre la homeostasis tisular pueden conferir otros fenotipos de envejecimiento adaptativo o perjudicial.

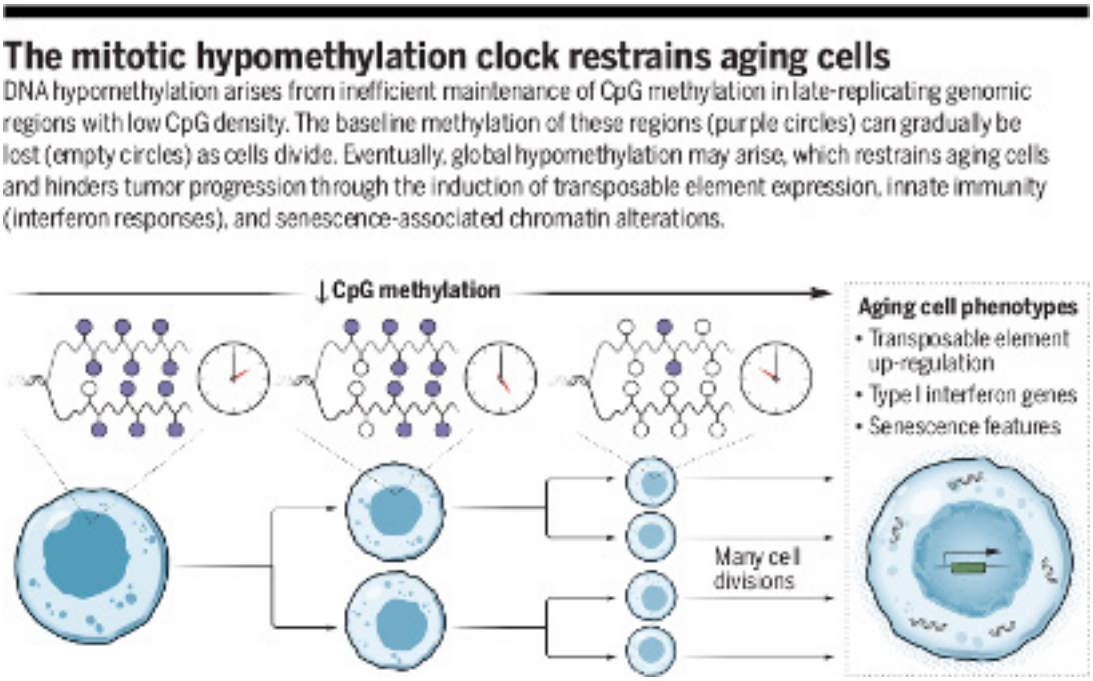
En la medida en que la hipometilación global promulga barreras para la proliferación y la progresión maligna, las células tumorales deben adoptar estrategias para superarlas. Ciertos tumores surgen de células madre no afectadas por la hipometilación, mientras que otros adquieren fenotipos hipermetilantes que pueden retrasar o revertir la hipometilación mitótica. La activación de los TE y las vías de detección pueden ser silenciadas por reguladores de la cromatina o factores inmunes, que con frecuencia se alteran en el cáncer. Las células cancerosas también pueden beneficiarse de la desrepresión de ciertos TE, como los ERV que activan los oncogenes en los tumores colorrectales. Estas fuerzas competitivas aluden a una batalla entre la evolución del organismo y la evolución tumoral, con la primera produciendo características supresoras de tumores del reloj de hipometilación y la segunda permitiendo que las células malignas superen o exploten esas características.

Aunque la hipometilación se conserva en los mamíferos, su ritmo varía entre los organismos y los tipos de células. Se propuso una hipometilación global acelerada para explicar la rareza de los tumores en ratas topo ciegas, una especie notable por su longevidad y resistencia al cáncer. Entonces, aunque la hipometilación puede reflejar una característica inherente de los genomas de los mamíferos, puede ser "sintonizable" a través de especies y tejidos. Esto recuerda al reloj mitótico basado en heterocromatina en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, cuya modulación altera la vida útil. También hay paralelismos con las tasas de mutación somática, cuya variabilidad entre mamíferos escala con la esperanza de vida. Además, la medida en que la hipometilación prepara los cambios de expresión y los fenotipos pueden representar un componente sintonizable adicional del reloj mitótico. Incluso en la medida en que la hipometilación es una característica intrínseca de los genomas de mamíferos basada en un mantenimiento imperfecto, su ritmo y la integración posterior por la cromatina y la maquinaria transcripcional probablemente han evolucionado para equilibrar la resistencia al cáncer y los fenotipos de envejecimiento.

Debe reconocerse que este modelo de hipome–tilación mitótica y su impacto en los fenotipos celulares sigue siendo incipiente y en gran medida inferencial. El panorama de la hipometilación se ha definido a partir de perfiles de tumores, tejidos heterogéneos y líneas celulares cultivadas, pero los patrones y el ritmo de la pérdida de metilación variarán según el linaje celular, la etapa de desarrollo y el entorno. Se necesitan nuevas herramientas

para resolver los patrones de metilación en células individuales en tejidos heterogéneos y para rastrear la pérdida de metilación en tiempo real. Además, las consecuencias funcionales posteriores se han inferido en gran medida de las correlaciones con los estados de cromatina y la expresión de TE. Están respaldados por la genética y los efectos de los inhibidores de DNMT, pero estos no recapitulan completamente la hipometilación en el envejecimiento y las células malignas. Otras preguntas clave se relacionan con la ubicuidad de la hipometilación en los tumores y cómo las células cancerosas superan las barreras asociadas.

Una comprensión más detallada del reloj de hipometilación podría revelar biomarcadores que predicen el riesgo de enfermedad o estratifican los tumores. Podría producir nuevas modalidades terapéuticas que poden el envejecimiento o las células premalignas mediante la explotación de vulnerabilidades asociadas con la hipometilación. Alternativamente, las terapias que retrasan o revierten la hipometilación del ADN intrínseco celular podrían aliviar la inflamación u otros déficits asociados con el envejecimiento. Las intervenciones deberán lograr un equilibrio para mejorar la homeostasis del tejido envejecido sin potenciar el riesgo de cáncer.



Sarah E. Johnstone, Vadim N. Gladyshev, Martin J. Aryee, Bradley E. Bernstein. Epigenetic clocks, aging, and cancer.Global methylation changes in aging cells affect cancer risk and tissue homeostasis. Science, Dec 2022.

04

GENÓMICA

FIRMA GENÓMICA DE LA DEFICIENCIA REPARADORA DEL DAÑO DEL ADN EN LA ANEMIA DE FANCONI EN PROCESOS NEOPLÁSICOS

La anemia de Fanconi (FA), un síndrome modelo de inestabilidad genómica, es causada por una deficiencia en la reparación de la reticulación de la cadena de ADN que resulta en la rotura cromosómica. La vía de reparación de la FA protege contra aldehídos cancerígenos endógenos y exógenos. Los individuos con Ataxia de Friedreich tienen de cientos a miles de veces más probabilidades de desarrollar carcinomas de cabeza y cuello (HNSCC), esofágicos y anogenitales de células escamosas (SCC). Los estudios moleculares de CCE de individuos con Ataxia de Friedreich (AF SCC) son limitados, y no está claro cómo se relacionan los CCE de AF con los CCN esporádicos impulsados principalmente por la exposición al tabaco y el alcohol o la infección por el virus del papiloma humano (HPV). Mediante la secuenciación de genomas y exomas de SCC de FA, **Andrew L. H. Webster** y colegas del *Laboratory of Genome Maintenance* de la *Rockefeller University* de Nueva York, demostraron que la firma genómica primaria de la deficiencia de reparación de FA es la presencia de un alto número de variantes estructurales. Las variantes estructurales se enriquecen para pequeñas deleciones, translocaciones desequilibradas e inversiones de plegado, y a menudo se conectan, formando así reordenamientos complejos. Surgen en el contexto de la pérdida de TP53, pero no en el contexto de la infección por HPV, y conducen a alteraciones somáticas del número de copias de los genes conductores de HNSCC. Además, muestran que la deficiencia de la vía de la Ataxia de Friedreich puede conducir a una transición epitelial-mesenquimal y a una mayor señalización inflamatoria intrínseca a los queratinocitos, lo que contribuiría a la naturaleza agresiva de los CCE de la Ataxia de Friedreich. Los autores norteamericanos que la inestabilidad genómica en HNSCC VPH negativo esporádico puede surgir como resultado de que la vía de reparación de FA se vea abrumada por el daño de reticulación de la cadena de ADN causado por el alcohol y los aldehídos derivados del tabaco, lo que convierte a las SCC de FA en un modelo poderoso para estudiar la tumorigénesis resultante del daño de reticulación del ADN.

Webster, A.L.H., Sanders, M.A., Patel, K. et al. Genomic signature of Fanconi anaemia DNA repair pathway deficiency in cancer. Nature 612, 495–502 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05253-4.

LA IMPORTANCIA DEL *APOE* EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La variante de riesgo de Alzheimer *APOE4* está relacionada con el mal funcionamiento del ensamblaje de mielina. Las personas que portan una variante particular del gen *APOE* tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Esto podría deberse a la disminución de la producción de una sustancia grasa llamada mielina por las células oligodendrocitos.

Los oligodendrocitos son células del sistema nervioso central que producen mielina, una membrana multicapa rica en lípidos que se envuelve alrededor de las extensiones en forma de cable de las células nerviosas, lo que permite un aislamiento eficiente, una conducción rápida de los impulsos y el apoyo metabólico. En enfermedades como la esclerosis múltiple, una pérdida temporal o permanente de mielina se traduce en episodios de enfermedad. Pero los cambios observados en los oligodendrocitos y sus precursores tanto en la esclerosis múltiple como en la enfermedad de Alzheimer sugieren que estas células también podrían contribuir directamente a la aparición o progresión de la enfermedad. **Blanchard et al.** revelan un papel previamente desconocido para los oligodendrocitos en la enfermedad de Alzheimer que involucra la proteína transportadora de lípidos apolipoproteína E (APOE) y cambios en el metabolismo del colesterol.

Los oligodendrocitos deben adquirir una reserva sustancial de bloques de construcción para hacer las muchas capas de la vaina de mielina necesarias para aislar adecuadamente las neuronas. Este proceso implica la absorción, síntesis y translocación de lípidos, un proceso facilitado en parte por APOE, que sirve como enlace entre varios receptores celulares para la absorción de lípidos y lípidos, como el colesterol.

En los seres humanos, la apolipoproteína E (APOE) está codificada por el gen *APOE*, que puede existir como diferentes variantes. La proteína traducida de la variante *APOE4* difiere del producto *APOE3* en la sustitución de un residuo de aminoácido. Pero este simple cambio hace que APOE4 sea disfuncional, y las personas que portan *APOE4* son más susceptibles a desarrollar la enfermedad de Alzheimer que aquellas que no lo hacen. No está claro exactamente cómo contribuye *APOE4* a la progresión de la enfermedad, aunque se han propuesto varios mecanismos. Convencionalmente, la enfermedad se ha considerado un trastorno de la materia gris, una región del cerebro con bajos niveles de mielinización. Pero los cuerpos celulares neuronales que residen en la materia gris proyectan axones en materia blanca, donde la mielinización es más prominente. Por lo tanto, la posibilidad de que el papel de *APOE4* en la enfermedad de Alzheimer involucre oligodendrocitos y mielinización parece biológicamente plausible.

Blanchard y sus colegas analizaron los cerebros de 32 personas después de la muerte, 20 de las cuales habían sido diagnosticadas con la enfermedad de Alzheimer. El grupo total incluyó 20 portadores

APOE4. Los investigadores utilizaron una técnica llamada "perfil transcripcional de un solo núcleo" para definir las diferencias en la expresión génica entre los grupos. En los portadores de *APOE4*, identificaron varias vías biológicas que se vieron afectadas en varios tipos de células, incluidos los oligodendrocitos. Curiosamente, encontraron que un conjunto de genes responsables de la biosíntesis y el transporte del colesterol estaba desregulado en los oligodendrocitos. Los individuos afectados eran portadores de *APOE4* o habían mostrado signos de enfermedad de Alzheimer. Luego, los autores analizaron los lípidos y tejidos del hipocampo y la corteza prefrontal del cerebro. Encontraron que las especies de éster de colesterilo tendían a acumularse en los portadores de *APOE4* (aunque se requerirá una evaluación adicional utilizando un tamaño de muestra más grande para confirmar las especies lipídicas precisas afectadas). Esto podría indicar que el colesterol no se está incorporando adecuadamente a la mielina en el contexto de *APOE4*.

A continuación, los investigadores evaluaron los efectos de *APOE4* en oligodendrocitos. Generaron oligodendrocitos humanos a partir de un tipo de célula madre llamada células madre pluripotentes inducidas que fueron diseñadas para transportar *APOE4* o *APOE3*, pero que tenían antecedentes genéticos idénticos. En línea con sus hallazgos en el tejido cerebral, los autores descubrieron una mayor acumulación de colesterol en los oligodendrocitos portadores de *APOE4* que en los que portan *APOE3*. Esta acumulación ocurrió principalmente en y alrededor de un compartimiento subcelular llamado retículo endoplásmico (RE), que está involucrado en la síntesis y transporte de proteínas y lípidos. La acumulación de colesterol causó estrés en el RE y dio lugar a un factor de transcripción activado por el estrés (ATF6) que se movía hacia el núcleo. En particular, el perfil inicial de expresión génica de los autores había predicho la aparición de estrés en el RE.

Blanchard y sus colegas encontraron que las transcripciones de genes seleccionados relacionados con la mielinización estaban reguladas a la baja en los cerebros de los portadores de *APOE4* en comparación con los portadores de *APOE3*. Curiosamente, algunos genes se vieron afectados incluso en portadores de *APOE4* que no habían mostrado signos evidentes de enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que la disfunción de oligodendrocitos mediada por *APOE4* podría ocurrir antes del inicio clínico y en personas sanas.

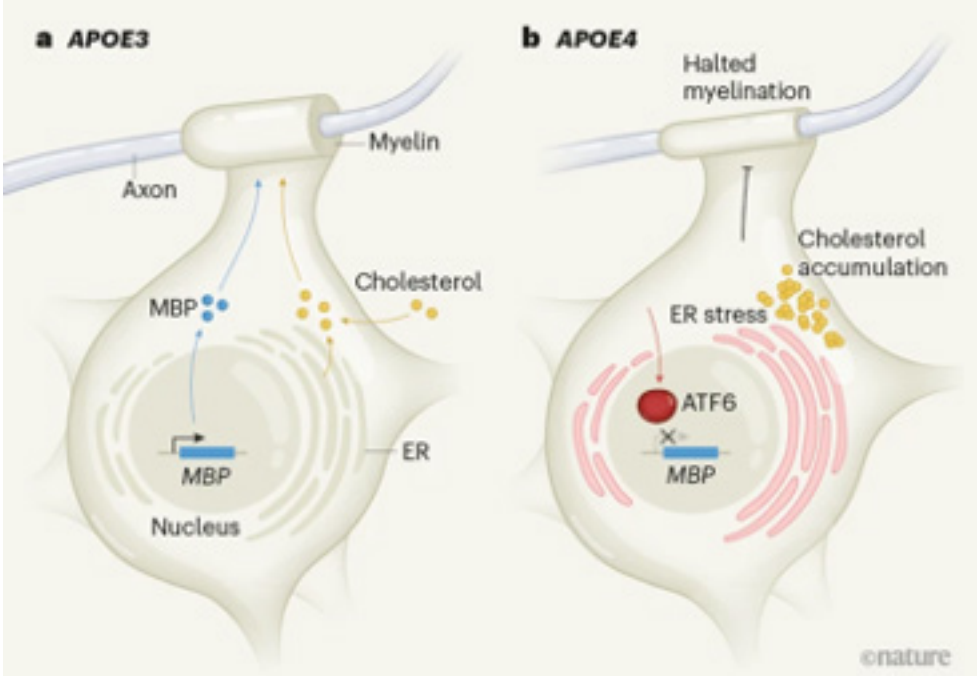
A continuación, los autores preguntaron si el transporte de colesterol disfuncional observado en los portadores de *APOE4* interfiere con la producción de mielina por los oligodendrocitos. De hecho, los niveles de proteína básica de mielina (MBP), un componente de la mielina que producen los oligodendrocitos a medida que se diferencian, disminuyeron, al igual que el grosor de la vaina de mielina en varios portadores de *APOE4* en comparación con los portadores de *APOE3*. El grupo confirmó estos hallazgos tanto *in vitro* como en un modelo de ratón de la enfermedad.

Finalmente, los autores abordaron la cuestión de si el fármaco ciclodextrina, que facilita el transporte de colesterol, podría reducir la acumulación de colesterol para favorecer la incorporación de colesterol en la mielina. De hecho, la ciclodextrina disminuyó la acumulación de colesterol, aumentó la producción de MBP y aumentó la mielinización, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, la ciclodextrina condujo a mejoras leves pero significativas en el aprendizaje y la memoria en ratones que expresan *APOE4*.

Que el colesterol es un factor limitante para la maduración de oligodendrocitos y la producción de mielina ha sido sugerido previamente. Pero al construir sus experimentos sobre datos de expresión génica humana, Blanchard et al. han arrojado luz sobre cómo estas células podrían, a su vez, contribuir a la aparición o progresión de la enfermedad de Alzheimer. El hecho de que los autores también identificaran mielinización disfuncional a nivel transcripcional en portadores de *APOE4* sin síntomas es interesante y amplía un estudio previo que muestra que los niveles de mielina son bajos en bebés portadores de *APOE4*. Sin embargo, no está claro si los efectos de *APOE4* sobre los oligodendrocitos son directos o se ejercen indirectamente a través de los tipos de células circundantes (no menos importante, las células inmunes específicas del cerebro llamadas microglía, en las que *APOE4* también afecta la acumulación de lípidos). Aunque los estudios de asociación de todo el genoma han destacado la microglía como un probable efector celular en la enfermedad de Alzheimer, los nuevos resultados sugieren que variantes como *APOE4* podrían contribuir al operar en otros tipos de células o a través de mecanismos celulares alternativos.

Se podría especular que los oligodendrocitos están bajo alta presión metabólica porque sus

cuerpos celulares y bicapas lipídicas se expanden dramáticamente para formar vainas de mielina. Este proceso exige una orquestación eficiente del transporte intracelular de moléculas de metabolitos (incluido el colesterol), que podrían verse comprometidas en los portadores de *APOE4*, contribuyendo al inicio de la enfermedad. Nuestro conocimiento de la regulación metabólica durante la diferenciación y maduración de oligodendrocitos aún es limitado, pero los hallazgos de Blanchard y sus colegas sugieren que una ruta hacia una mejor comprensión de la enfermedad de Alzheimer podría implicar buscar mecanismos que precedan a los síntomas pero que contribuyan a la patología posterior. Finalmente, aunque las mejoras en el aprendizaje y la memoria inducidas por la ciclodextrina son leves, este estudio allana el camino para posibles tratamientos dirigidos a los oligodendrocitos en la enfermedad de Alzheimer. Tales tratamientos, junto con medicamentos que se dirigen a otros mecanismos, como la acumulación de Tau insoluble y placas de proteína β-amiloide, que se consideran características de la enfermedad de Alzheimer, podrían permitirnos abordar mejor esta condición devastadora.



Efectos de las variantes del gen *APOE* en la síntesis de mielina. (a) En las personas que portan una variante genética denominada *APOE3*, las células llamadas oligodendrocitos sintetizan colesterol en el retículo endoplásmico (RE) y lo importan. La expresión del gen de la proteína básica de mielina (MBP) conduce a la producción de proteínas MBP, que se combinan con el colesterol y otras biomoléculas para formar vainas de mielina que se envuelven alrededor de proyecciones neuronales llamadas axones. (b) Blanchard et al. encuentran que, en personas que albergan una variante diferente de *APOE* llamada *APOE4*, el transporte de colesterol en oligodendrocitos es defectuoso. El colesterol se acumula en las células, causando estrés en el RE y dando lugar al movimiento del factor de transcripción ATF6 al núcleo. Los niveles de MBP disminuyen (aunque no está claro si esto está relacionado con ATF6), y estos factores se combinan para reducir la síntesis de mielina. Esto podría ayudar a explicar por qué las personas que portan *APOE4* tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad de Alzheimer que las que portan *APOE3*.

Nature 611, 670-671 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03371-7.

Blanchard, J.W. et al. Nature 611, 769–779 (2022).

Kirby, L. & Castelo-Branco, G. Semin. Cell Dev. Biol. 116, 45–52 (2021).

Chen, J.-F. et al. Neuron 109, 2292–2307 (2021).

Chen, W.-T. et al. Cell 182, 976–991 (2020).

Sadick, J. S. et al. Neuron 110, 1788–1805 (2022).

Zhang, P. et al. Nature Neurosci. 22, 719–728 (2019).

Kenigsbuch, M. et al. Nature Neurosci. 25, 876–886 (2022).

Zhou, Y. et al. Nature Med. 26, 131–142 (2020).

Mathys, H. et al. Nature 570, 332–337 (2019).

Liu, C.-C., Kanekiyo, T. Xu, H. & Bu, G. Nature Rev. Neurol. 9, 106–118 (2013).

Saher, G., Quintes, S. & Nave, K.-A. Neuroscientist 17, 79–93 (2011).

Dean, D. C. III et al. JAMA Neurol. 71, 11–22 (2014).

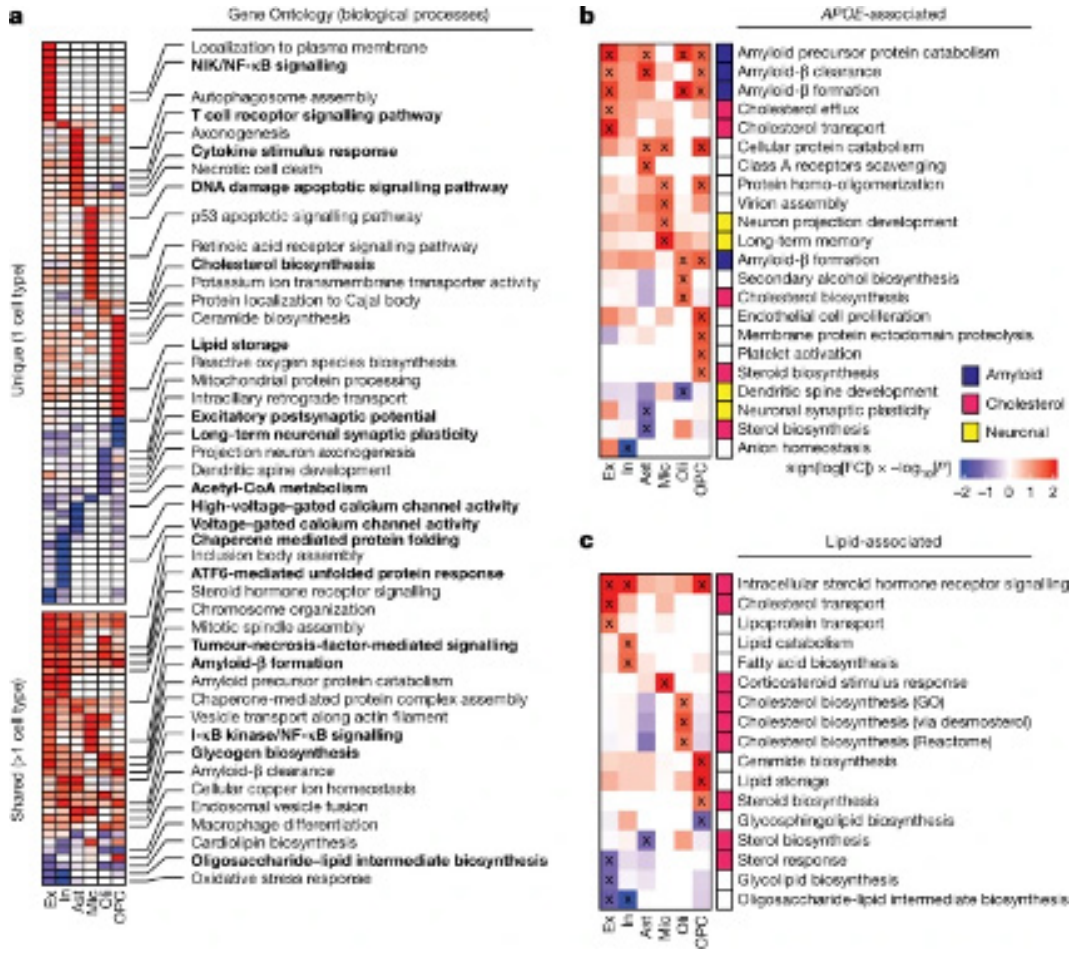
Bellenguez, C. et al. Nature Genet. 54, 412–436 (2022).

Wightman, D. P. et al. Nature Genet. 53, 1276–1282 (2021).

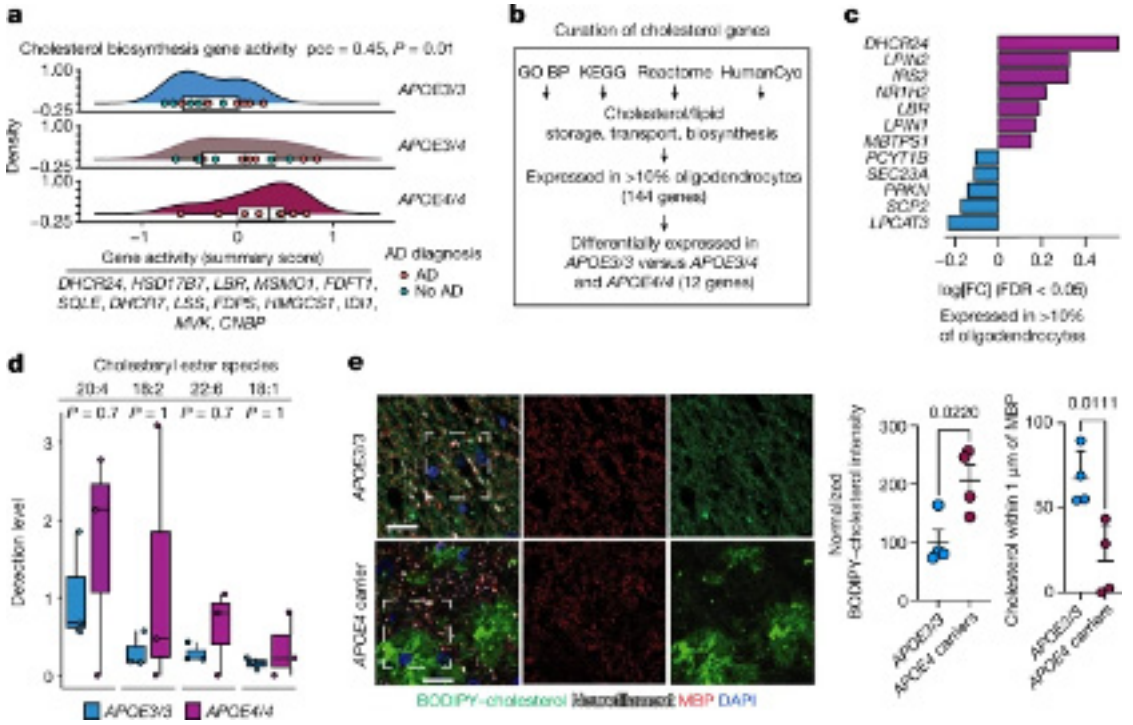
Victor, M. B. et al. Cell Stem Cell 29, 1197–1212 (2022).

APOE4 ALTERA LA MIELINIZACIÓN A TRAVÉS DE LA DESREGULACIÓN DEL COLESTEROL EN OLIGODENDROCITOS

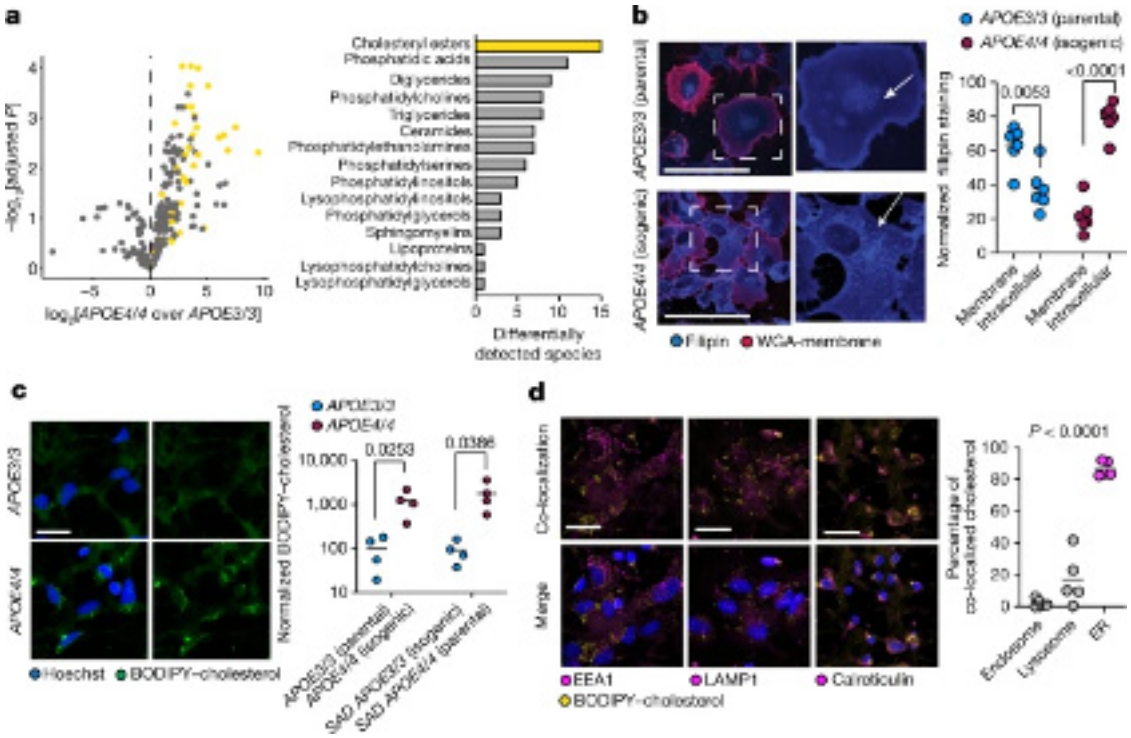
APOE4 es el factor de riesgo genético más fuerte para la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los efectos de *APOE4* en el cerebro humano no se comprenden completamente, lo que limita las oportunidades de desarrollar terapias dirigidas para individuos portadores de *APOE4* y otros factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. Para obtener información más completa sobre el impacto de *APOE4* en el cerebro humano, **Joel W. Blanchard, Leyla Anne Akay, Jose Davila-Velderrain, Djuna von Maydell** y colegas del *Nash Family Department of Neuroscience*, en el *Black Family Stem Cell Institute* y en el *Ronald M. Loeb Center for Alzheimer's Disease* y en el *Friedman Brain Institute*, de la *Icahn School of Medicine at Mt Sinai*, en Nueva York, y en el *Picower Institute for Learning and Memory* del *Massachusetts Institute of Technology*, en Cambridge, Massachusetts, realizaron perfiles transcriptómicos de células individuales de cerebros humanos post-mortem de portadores de *APOE4* en comparación con no portadores. Esto reveló que *APOE4* está asociado con cambios generalizados en la expresión génica en todos los tipos de células del cerebro humano. De acuerdo con la función biológica de *APOE2*, *APOE4* alteró significativamente las vías de señalización asociadas con la homeostasis y el transporte del colesterol. Confirmando estos hallazgos con análisis histológicos y lipidómicos del cerebro humano post-mortem, células derivadas de células madre pluripotentes inducidas y ratones de reemplazo dirigido, los autores muestran que el colesterol se deposita aberrantemente en oligodendrocitos, células mielinizantes que son responsables de aislar y promover la actividad eléctrica de las neuronas. También se muestra que la localización alterada del colesterol en el cerebro *APOE4* coincide con la reducción de la mielinización. Facilitar farmacológicamente el transporte de colesterol aumenta la mielinización axonal y mejora el aprendizaje y la memoria en ratones *APOE4*. Adicionalmente, los autores proporcionan un atlas unicelular que describe los efectos transcripcionales de *APOE4* en el cerebro humano envejecido y establecen un vínculo funcional entre *APOE4*, colesterol, mielinización y memoria, ofreciendo oportunidades terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer.



Alteraciones celulares asociadas a *APOE4*.



APOE4 altera la homeostasis del colesterol y la localización en oligodendrocitos post-mortem humanos.



APOE4 altera la homeostasis del colesterol y la localización en oligodendrocitos derivados de células iPS.

Blanchard, J.W., Akay, L.A., Davila-Velderrain, J. et al. APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes. Nature 611, 769–779 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05439-w.

05

FARMACOGENÓMICA

INMUNOTERAPIA PERSONALIZADA

La evaluación del perfil mutacional de un tumor ofrece una forma de predecir la respuesta de una persona a las terapias contra el cáncer llamadas inhibidores del punto de control inmunitario. Parece que tales enfoques podrían quedarse cortos para las personas que no son de ascendencia europea. La inmunoterapia aprovecha el sistema inmunitario para atacar las células tumorales y se usa para tratar varios tipos de cáncer. La terapia se dirige a las proteínas del "punto de control inmunitario", como la proteína PD-1, que pueden amortiguar las respuestas inmunitarias. Sin embargo, solo un subgrupo de personas responde al tratamiento con lo que se denominan inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI).

Una medida llamada carga de mutación tumoral (TMB) se define como el número de mutaciones somáticas en la región codificante de proteínas del genoma (el exoma) por millón de bases de ADN. Las mutaciones somáticas son aquellas que no se heredan (línea germinal) y que en cambio surgen después del nacimiento. El TMB se correlaciona con la respuesta global a los ICI: en general, se observa una mejor respuesta en ciertos tipos de cáncer, como el melanoma y el cáncer de pulmón, que tienen un TMB alto. Para un tipo específico de cáncer, los tumores con un TMB alto son, por lo tanto, más propensos a responder a los ICM que aquellos con un TMB bajo. Un TMB alto podría significar que se han generado muchas proteínas anormales que podrían ser reconocidas por el sistema inmunitario y desencadenar una respuesta contra el cáncer.

Un estudio clínico del inhibidor anti-PD-1 pembrolizumab mostró una tasa de respuesta objetiva (correspondiente a una reducción en el tamaño del tumor) del 31.4% en personas con un TMB de al menos 175 mutaciones en todo el exoma, en comparación con el 9.5% para individuos con un TMB de menos de 175 mutaciones en la misma región. El valor predictivo de TMB para la respuesta de una persona fue independiente de otros factores potencialmente relevantes, como la expresión de la proteína PD-L1 (compañera de unión de PD-1); el tipo de tumor; o el estado de una característica genómica llamada "inestabilidad de microsatélites", que se asocia con una alta tasa de un tipo específico de mutación.

Nassar y sus colegas investigaron cómo la ascendencia genética de un individuo afectaba las estimaciones de TMB obtenidas de la secuenciación de regiones genómicas específicas. Para esto, los autores utilizaron paneles de secuenciación, que se centran en un conjunto seleccionado de genes que tienen variantes que se sabe que están asociadas con el cáncer. Se evaluaron tejidos de dos grupos de pacientes: uno del Instituto de Cáncer Dana-Farber (DFCI) y el otro del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), ambos en los Estados Unidos. Las personas en el grupo DFCI tenían uno de los siete tipos de tumor sólido, y su cáncer se había diseminado a otras partes de sus cuerpos. Habían sido tratados con anticuerpos dirigidos a PD-1, PD-L1 u otra proteína de punto de control llamada CTLA-4. El TMB de muestras de estos

pacientes se determinó mediante Oncopanel, un ensayo de secuenciación dirigida basado en panel. El grupo MSKCC consistió en 1898 individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que también habían sido tratados con ICI. El TMB de estas muestras se determinó mediante un enfoque diferente que involucró la secuenciación tumoral junto con la secuenciación pareada de tejido no tumoral de los individuos. Además, se analizó un grupo separado de 466 individuos; estos incluyeron 327 personas con NSCLC (234 de las cuales habían sido tratadas con ICI) y 139 con otros tipos de cáncer. Es importante destacar que los datos de secuenciación de ADN para estas muestras se obtuvieron de ensayos pareados tumorales/no tumorales y de ensayos solo de tumor. Para todos los estudios evaluados, Nassar y sus colegas utilizaron información de ascendencia que se predijo sobre la base del análisis genético.

Nassar et al. encontraron que los ensayos de tumor solo sobreestiman sustancialmente TMB en comparación con los resultados del ensayo estándar basado en la secuenciación pareada tumoral/no tumoral. Esta sobreestimación es particularmente alta en personas de ascendencia no europea (afroamericanos o asiáticos en este estudio) debido a la asignación incorrecta de mutaciones de la línea germinal como mutaciones tumorales.

La secuenciación del ADN identifica mutaciones somáticas y germinales en el genoma de las muestras tumorales. En un panel de secuenciación tumoral/no tumoral pareado, las mutaciones de la línea germinal pueden excluirse eliminando la variación mutacional no tumoral identificada en las muestras no tumorales emparejadas. Sin embargo, dicha información no está disponible en un panel de tumores solamente. Para las mutaciones identificadas a partir de paneles de secuenciación solo de tumores, se pueden consultar bases de datos de variación genética para filtrar las mutaciones de la línea germinal. Sin embargo, este paso de filtrado funciona mejor para muestras de individuos de ascendencia europea. Esto se debe a que los genomas de referencia tienden a tener un sesgo de ascendencia europea en términos de la variación genética representada.

Los autores encontraron que los tumores de personas de ascendencia no europea tendían a tener un mayor número de variantes genéticas observadas con una frecuencia relativamente más alta que los tumores de individuos de ascendencia europea. Cuando se compararon las estimaciones de TMB de paneles de tumores solos y pareados tumorales/no tumorales, las personas de ascendencia no europea tenían una diferencia de TMB significativamente mayor que las de ascendencia europea.

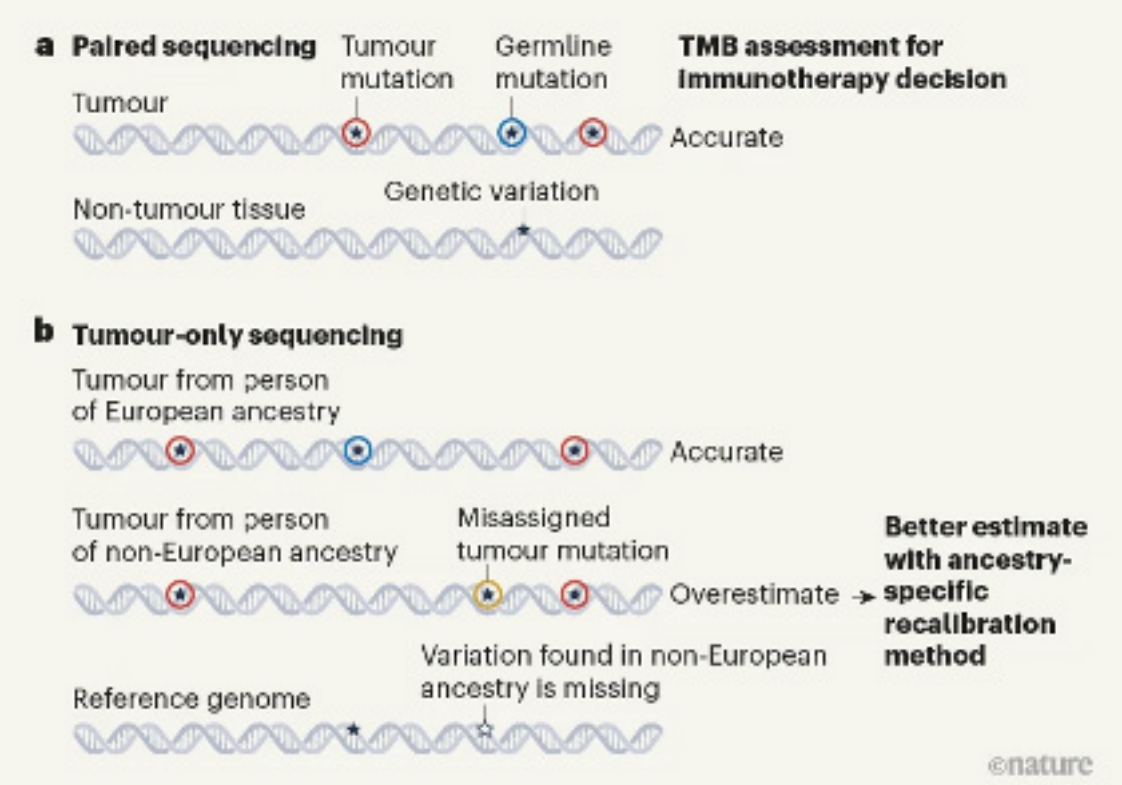
Para abordar este problema, Nassar y sus colegas desarrollaron un enfoque llamado "análisis basado en regresión" para recalibrar los TMB derivados de ensayos solo de tumores de una manera específica de ascendencia. Las mediciones de calibración específicas de ascendencia para individuos europeos y no europeos se estimaron por separado modelando la relación entre los TMB de los ensayos solo de tumores y los de ensayos pareados de tumores / no tumorales. Para los pares tumor/no tumoral, los autores utilizaron un recurso de datos para las regiones codificantes de proteínas secuenciadas del genoma humano (los datos de secuenciación del exoma completo TCGA). Esto permitió a Nassar et al. simular los TMB a partir de paneles de secuenciación multigénica con o sin muestras no tumorales compatibles. El TMB recalibrado resultante se denominó TMB-c.

La recalibración de TMB tuvo un efecto notable en las decisiones que podrían haberse tomado con respecto a la inmunoterapia basada en ICI. Cuando se utilizó un panel de tumores solos, el análisis de los autores indica que el 43.6% de los individuos afroamericanos y el 37% de los asiáticos en el grupo DCFI tenían sus tumores clasificados erróneamente como TMB altos y, por lo tanto, (incorrectamente) elegibles para el tratamiento. Esto es significativamente más alto que el valor erróneo correspondiente para las personas de ascendencia

europea (21%). Después de la recalibración, los autores estiman que la proporción de individuos afroamericanos y asiáticos clasificados falsamente como con tumores de TMB altos caería al 23% y 17%, respectivamente.

TMB-c proporciona una mejor predicción general del tiempo de supervivencia para las personas tratadas con ICM que los TMB no calibrados. Específicamente, los individuos con NSCLC en el grupo MSKCC se separaron en tres grupos: TMB verdadero bajo (TMB menor de 10, TMB-c menos de 10), TMB verdadero alto (TMB más de 10, TMB-c más de 10) y TMB falso alto (TMB más de 10, TMB-c inferior a 10). Los individuos en el grupo de TMB verdadero alto tuvieron un tiempo de supervivencia significativamente más largo después del tratamiento con ICI que los de los otros dos grupos, mientras que los pacientes en los grupos de TMB falso alto y verdadero TMB bajo tuvieron un pronóstico igualmente peor. Sin embargo, tanto en el grupo DFCI como en el MSKCC, un TMB-c más alto se asoció con un tiempo de supervivencia general más largo y un tiempo hasta el fracaso de la ICI en individuos de ascendencia europea que no europea, después de ajustar factores como la terapia previa, el tipo de ICI y la clasificación del cáncer por subtipo histológico. Ni TMB-c ni TMB se asociaron significativamente con el resultado de supervivencia en personas de ascendencia asiática o africana, presumiblemente como resultado del número relativamente pequeño de muestras para estas dos poblaciones.

El estudio de Nassar y sus colegas muestra que los paneles de secuenciación solo de tumores tienden a sobreestimar los TMB, especialmente aquellos en tumores de personas de ascendencia no europea. Para obtener una estimación de TMB que permita de manera fiable una decisión sobre la elegibilidad de un individuo para el tratamiento ICI, se recomendaría un panel de secuenciación tumoral/no tumoral pareado. Alternativamente, cuando se debe utilizar un ensayo solo para tumores, la estimación de TMB resultante debe recalibrarse de una manera específica para la ascendencia. Los hallazgos de los autores indican la necesidad de mejorar los enfoques para identificar variantes genéticas, de modo que se puedan combinar paneles de referencia más diversos de información genómica con evaluaciones más exhaustivas de las variantes de la línea germinal para personas de ascendencia no europea.



Identificar mutaciones tumorales para guiar una decisión sobre el tratamiento. Un tipo de inmunoterapia contra el cáncer se recomienda solo si el número de mutaciones tumorales, denominadas carga de mutación tumoral (TMB), es suficientemente alto. Nassar et al. evaluaron la exactitud de los enfoques utilizados para estimar la TMB. (a) En un enfoque de secuenciación pareada, el ADN se secuencia a partir de muestras del tumor de una persona y de su tejido no tumoral. Al comparar los resultados, los sitios de variación genética se asignan como mutaciones heredadas (mutaciones de la línea germinal) o mutaciones tumorales. Este método evalúa con precisión el TMB. (b) En un enfoque de secuenciación solo tumoral, los resultados de la secuenciación tumoral se comparan con el uso de secuencias no tumorales obtenidas a partir de genomas de referencia. Este enfoque es adecuado para personas de ascendencia europea, pero tiende a sobreestimar el TMB para personas de ascendencia no europea. Esto se debe a que las variaciones genéticas en individuos de ascendencia no europea tienden a estar subrepresentadas en las secuencias de referencia. Los autores desarrollaron un método para recalibrar los enfoques de solo tumores para que la ascendencia se tenga en cuenta al estimar el TMB.

Nature 612, 639-641 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04448-z.

Nassar, A. H. et al. Cancer Cell 40, 1161–1172 (2022).

06

SEMINARIO

TERAPIAS CELULARES Y TRASPLANTE DE TEJIDOS EN TRASTORNOS NEUROLÓGICOS: LA NUEVA HIPÓTESIS DEL BIORREACTOR

La terapia basada en células es un paradigma de tratamiento innovador para trastornos neurológicos que implica la administración de células, células madre o material celular como microvesículas. Más de 20 años de estudios preclínicos han demostrado de manera reproducible que la terapia con células y material celular que se derivan de diversos tejidos humanos puede ser beneficiosa en modelos animales de una variedad de trastornos neurológicos. A diferencia de los productos farmacéuticos de un solo objetivo, las terapias celulares tienen efectos pleiotrópicos, por lo que sus beneficios no pueden atribuirse a un mecanismo de acción. Es probable que tales mecanismos de acción multifactoriales sean necesarios para el tratamiento eficaz de trastornos complejos como el accidente cerebrovascular, la lesión cerebral traumática (LCT) y las enfermedades neurodegenerativas. Sobre la base de este éxito en modelos animales, se ha completado o se está llevando a cabo un número creciente de ensayos clínicos para probar la seguridad y eficacia de diversas terapias basadas en células en trastornos neurológicos.

Los mecanismos exactos de acción de las terapias basadas en células siguen siendo controvertidos. Inicialmente, los objetivos principales de dicha terapia eran el trasplante y el injerto para el reemplazo celular y la liberación paracrina de factores tróficos de las células administradas, y se han realizado varios ensayos de fase I y II sobre la base de estos paradigmas. Sin embargo, la investigación en los últimos 10 años ha descubierto un papel fundamental para la inmunomodulación de las respuestas inmunes periféricas y centrales a la lesión del SNC en los efectos terapéuticos de las terapias celulares.

Objetivos de la terapia basada en células

El objetivo final de las terapias basadas en células es reducir sustancialmente las deficiencias y/o promover la recuperación en pacientes con trastornos neurológicos, pero los efectos deseados de los enfoques terapéuticos han evolucionado con el tiempo y para diferentes enfermedades. Los intentos iniciales de terapias basadas en células comenzaron en las décadas de 1980 y 1990 con el injerto de tejido medular suprarrenal y, posteriormente, de tejido mesencefálico fetal en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). El concepto simple era reemplazar el tejido perdido y restablecer las conexiones neuronales. Algunos de los pacientes que recibieron trasplantes mostraron una mejoría sostenida y pudieron dejar de tomar su medicación dopaminérgica, mientras que otros no lo hicieron y otros desarrollaron complicaciones, como discinesias, como resultado de los injertos. Estos resultados iniciaron el camino hacia el objetivo actual de crear células precursoras dopaminérgicas homogéneas del mesencéfalo a partir de células madre pluripotentes humanas para trasplante intraestriado con el fin de reemplazar selectivamente las neuronas dopaminérgicas que han sido destruidas en la EP.

El trasplante es una estrategia atractiva para los trastornos neurodegenerativos en los que se produce la pérdida focal de neuronas específicas. Sin embargo, la mayoría de los trastornos neurológicos (incluida la EP) afectan a múltiples tipos de neuronas y muchos otros tipos de células en el cerebro, a menudo en diferentes áreas del SNC. Por lo tanto, un segundo objetivo de la terapia basada en células es estimular los tejidos dañados para curarse a sí mismos y restaurar la homeostasis. En este paradigma, buscamos potenciar los mecanismos de reparación endógenos y/o reducir el daño secundario, como el causado por la inflamación, después de la lesión inicial. Estos objetivos de reducir las lesiones y regenerar el tejido mediante la modulación de los mecanismos inflamatorios y de reparación son ampliamente aplicables a una variedad de trastornos neurológicos, desde trastornos agudos hasta neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como la esclerosis múltiple (EM), y trastornos neurológicos crónicos como la parálisis cerebral.

Incertidumbre sobre los mecanismos terapéuticos

En los últimos 20 años, la eficacia de las terapias basadas en células se ha demostrado en estudios preclínicos en una variedad de trastornos neurológicos, incluyendo accidente cerebrovascular, LCT, lesión de la médula espinal, EM y enfermedades neurodegenerativas. Entre los diversos tipos de células que se han investigado, las células madre mesenquimales (MSCs) son las más estudiadas, ya que se preparan con relativa facilidad a partir de diferentes tejidos, incluyendo médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo, placenta, tejido dental y líquido amniótico. La mayoría de estos estudios han involucrado la administración intravenosa de células en un marco de tiempo agudo después de la lesión. Sin embargo, la administración de MSCs a través de vías más directas también ha dado lugar a efectos beneficiosos en varios modelos animales de trastornos neurológicos. Estas vías han incluido la intraarterial para la vasculatura cerebral, la intratecal, la intraparenquimatosa directa y la administración intranasal.

Los mecanismos que subyacen a estos beneficios no están claros. A la luz de los ensayos de trasplante de células fetales en EP, una hipótesis común a fines de la década de 1990 fue que las células madre o progenitoras (especialmente los tipos de células no neurales) podrían migrar a sitios de lesión o enfermedad, donde se transdiferenciarían en respuesta a señales ambientales locales y reemplazarían las células perdidas. Otro mecanismo propuesto es la secreción paracrina de factores de crecimiento y citoquinas por las células administradas. Sin embargo, estos mecanismos propuestos son hipótesis basadas en estudios funcionales que han demostrado claros efectos beneficiosos de varias células infundidas y los intentos de demostrar estos mecanismos han producido en gran medida evidencia en contra de ellos.

Injerto

El injerto requiere dos pasos precursores: primero, las células infundidas deben migrar al sitio correcto; en segundo lugar, la célula índice, o su progenie si se divide, debe sobrevivir. Podría decirse que la supervivencia es más importante por dos razones: la migración al sitio seguida de la muerte celular niega el beneficio de la migración, y la implantación directa es posible con precisión estereotáctica, lo que permite superar cualquier problema con la migración al cerebro con la implantación quirúrgica.

La supervivencia de las células trasplantadas (a menos que sean autólogas) está relacionada con la inmunogenicidad y el privilegio inmunológico. La inmunogenicidad de las células alogénicas derivadas de la médula ósea es baja porque las moléculas coestimuladoras necesarias para la activación de las células T (ligando CD40, CD40, CD80 y CD86) no se expresan en su superficie. Además, las MSCs tienen varias características inmunomoduladoras que podrían reducir el rechazo alogénico. Originalmente, se pensaba que las MSCs eran inmunoprivilegiadas debido a la baja expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y la ausencia de moléculas MHC de clase II. Sin embargo, los estímulos proinflamatorios regulan al alza el MHC clase I e inducen la expresión de MHC clase II en las MSCs, y la evidencia sugiere que la expresión del MHC clase I es parte integral de su evasión de la muerte mediada por células asesinas naturales y su actividad inmunosupresora. Además, en cultivo, las MSCs suprimen la proliferación de linfocitos T y la diferenciación de linfocitos B. Por lo tanto, nuestra comprensión de la supervivencia de las MSCs no coincidentes con MHC y las respuestas inmunes del cuerpo a las MSCs no están del todo claras.

En la práctica, sin embargo, e independientemente de su inmunoprivilegio potencial, las MSC que se administran por vía intravenosa o intracerebral no sobreviven por más de 2 semanas. Además, aunque muchos estudios parecen mostrar que la administración intravenosa de MSC y otros tipos de células conduce a su migración al SNC, otros trabajos han demostrado de manera reproducible que su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y su penetración en el SNC son limitados. Además, las MSCs injertadas están sujetas a una fuerte vigilancia inmune en el SNC y a su destrucción. Dos estudios cruciales demostraron claramente que las MSCs no sobreviven en el cerebro y que las MSCs marcadas con GFP y BrdU transfieren estas etiquetas a astrocitos, neuronas y fagocitos en el cerebro. Otro estudio ha demostrado que, independientemente de si las MSCs son singénicas, alogénicas o xenogénicas, su trasplante conduce a respuestas inflamatorias que indican la muerte inmunomediada de las células trasplantadas. Estos datos ayudan a explicar la detección previa de etiquetas BrdU en neuronas después del trasplante de MSCs para lesiones cerebrales, y ayudaron a alejar el campo de la teoría del injerto y la transdiferenciación. Para la mayoría de los tipos de terapias basadas en células, incluso aquellas que involucran células madre neurales o progenitoras, la inyección intraparenquimatosa directa conduce a una supervivencia abreviada, y el uso de etiquetas de ADN, como BrdU, puede llevar a conclusiones falsas sobre la identidad celular y la transdiferenciación.

Transdiferenciación

El concepto de transdiferenciación se basó en un trabajo que demostró que las MSCs en condiciones específicas de cultivo *in vitro* podrían desarrollar un fenotipo neuronal y un secretoma, así como algunas funciones neuronales como la transmisión sináptica. Sin embargo, estos datos no pudieron reproducirse de forma fiable *in vivo*. En los últimos 20 años, un cuerpo de estudios bien diseñados ha proporcionado datos sólidos de que la entrega de células no derivadas de neuronas al SNC a través de cualquier ruta no conduce a ninguna transdiferenciación apreciable. De hecho, estudios en varios modelos animales han demostrado que incluso las células madre neurales que se trasplantan al cerebro a menudo mueren a los pocos días o semanas después de la inyección, e incluso cuando las células persisten y se injertan, hay poca evidencia reproducible de su transdiferenciación en neuronas maduras y funcionales y su posterior integración en los circuitos neuronales existentes. En modelos animales de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la inyección directa de células madre neurales en la médula espinal puede mejorar los resultados funcionales, pero es muy poco probable que el mecanismo de acción esté relacionado con su diferenciación en neuronas, ya que el porcentaje de neuronas derivadas de células madre en la médula espinal es pequeño. Incluso en un modelo de EP en primate en el que la inyección estereotáctica de células madre neurales humanas en los núcleos de la sustancia negra y caudado fue beneficiosa, este beneficio se derivó de los efectos sobre las células no neuronales en lugar de la diferenciación de las células madre en neuronas dopaminérgicas funcionales.

Los estudios clínicos han demostrado que la terapia basada en células tampoco conduce a la diferenciación de las células administradas en humanos. En el primer ensayo clínico de células madre neurales humanas alogénicas purificadas, seis pacientes con lipofuscinosis neuronal ceroidea (un trastorno de almacenamiento lisosomal neurodegenerativo fatal) recibieron inyecciones intracorticales y/o intraventriculares. El análisis post-mortem indicó la supervivencia de las células trasplantadas en dos de los tres cerebros de los pacientes, pero poca migración de estas células. Del mismo modo, en un ensayo de fase I de inyección intraespinal de células madre neurales derivadas del feto, los estudios de autopsia de seis pacientes revelaron la supervivencia de las células trasplantadas, pero estas células no se habían diferenciado en poblaciones neuronales o gliales específicas.

También se han observado hallazgos similares en estudios de terapias con células madre para reparar la materia blanca. La inyección intracerebral de células progenitoras gliales exógenas promueve la remielinización, la brotación axonal y la reparación tisular en la lesión de la médula espinal, las enfermedades genéticas de la sustancia blanca y el accidente cerebrovascular de la sustancia blanca. Sin embargo, en estos estudios, las células progenitoras inyectadas no participaron directamente en la reparación de la sustancia blanca. La evidencia sugirió que su mecanismo de acción era más probable que fuera a través de la estimulación de células endógenas. En la enfermedad genética de la sustancia blanca, los efectos beneficiosos ni siquiera podrían haber sido el resultado de la mielinización porque la esperanza de vida se prolongó en animales que fueron tratados con progenitores gliales mucho antes de la maduración de la mielina.

Mecanismos paracrinos

Aunque la secreción paracrina de factores de crecimiento y citoquinas es un mecanismo de acción propuesto para las terapias basadas en células, ningún estudio ha demostrado definitivamente que las células inyectadas sistémicamente migren al SNC en cantidades suficientes para producir niveles de factores secretados que sean biológicamente relevantes. De hecho, los cálculos basados en las capacidades de las MSCs para producir factores de crecimiento y citoquinas y la difusión de factores de crecimiento secretados en el cerebro han demostrado cuán improbable es la secreción paracrina como explicación de los beneficios funcionales de las terapias basadas en células. Los datos sugieren que, para una dosis intravenosa estándar con tasas de injerto estándar y producción de factor de crecimiento, el grado de injerto requerido sería 200-900 veces mayor que el observado, con una amplia distribución de células. Los cálculos se basaron en los pesos moleculares de los factores de crecimiento, sus características de difusión conocidas dentro de los tejidos y las concentraciones conocidas necesarias para ejercer un beneficio. Además, las concentraciones iniciales de factores de crecimiento en estos cálculos se basaron en la estimulación *in vitro* y, por lo tanto, sin duda, fueron sobreestimaciones.

Se podría esperar que la hipótesis paracrina sea más plausible en el contexto de la vía intracerebral, ya que se necesita menos migración en este contexto. Sin embargo, los estudios discutidos anteriormente indican que la migración de células madre después de la inyección intracerebral es limitada, lo que arroja dudas sobre la hipótesis paracrina incluso con la administración intraparenquimatosa directa al SNC.

Otros mecanismos propuestos relacionados con la hipótesis paracrina incluyen la fusión celular y la transferencia mitocondrial de células exógenas a neuronas en el cerebro. Sin embargo, no se ha demostrado que estos mecanismos ocurran a una escala que pueda explicar los beneficios funcionales observados. En general, los mecanismos paracrinos podrían contribuir a la mejora observada en las terapias basadas en células en modelos animales, pero la evidencia disponible sugiere que es poco probable que sean el mecanismo dominante o único que subyace a los efectos del tratamiento, particularmente con la administración sistémica.

La hipótesis del biorreactor

La evidencia en contra de la hipótesis del injerto y la transdiferenciación de las terapias basadas en células condujo a un enigma, ya que innumerables estudios proporcionaron evidencias de la eficacia de varias terapias basadas en células en modelos de trastornos neurológicos, especialmente con administración intravenosa, pero sin un mecanismo claro de acción. Una solución a este problema comenzó a surgir cuando comenzamos a comprender que las células administradas sistémicamente migran a órganos distintos del cerebro. Esta comprensión ha llevado a un gran cambio en los mecanismos de acción propuestos de las terapias basadas en células para la inmunomodulación sistémica.

Principios de la hipótesis del biorreactor

La totalidad de las evidencias de los estudios discutidos anteriormente indica que la administración sistémica de terapias basadas en células no conduce al reemplazo celular o la liberación de factores paracrinos en el sitio de la lesión, sino que modifica una variedad de células huésped dentro de la circulación, los pulmones, el bazo y otros tejidos linfoides para promover un ambiente antiinflamatorio y pro-regenerativo. Estos efectos podrían evitar que las células inmunes proinflamatorias periféricas activadas crucen la barrera hematoencefálica, atenuando así la activación microglial proinflamatoria, y podrían conducir a la reprogramación de monocitos y células T reguladoras (Treg), reguladas al alza, que luego pueden viajar al cerebro para cambiar el entorno inflamatorio dentro del SNC y promover una variedad de mecanismos de reparación.

Savitz y **Cox** se refieren a estos procesos como la hipótesis del biorreactor, en la que una terapia basada en células infundidas interactúa con células inmunes residentes en la circulación y órganos periféricos para iniciar un proceso antiinflamatorio secundario que implica la liberación de citoquinas, como IL-10, y el aumento del flujo de salida de las células Treg. Este efecto secundario puede alterar las respuestas microgliales en el cerebro. Las terapias basadas en células también pueden involucrar a otros mediadores secundarios en tejidos periféricos como los monocitos circulantes, pueden alterar directamente los fenotipos endoteliales para que sean menos proinflamatorios e incluso pueden inducir a las células endoteliales a producir factores de crecimiento regenerativos.

El modelo de biorreactor se aplica a una gama de terapias basadas en células, incluidas las células mesenquimales, las células hematopéyicas y las células madre neurales, se produce en una variedad de modelos animales de diferentes trastornos neurológicos y no es exclusivo de ninguna ruta de administración.

Diferencias con otras hipótesis

La hipótesis del biorreactor es fundamentalmente diferente a la hipótesis paracrina, en la que las terapias basadas en células infundidas sistémicamente secretan factores que afectan directamente al cerebro u otros órganos lesionados, en lugar de modificar las células huésped para cambiar todo el panorama inflamatorio. Como se discutió anteriormente, la evidencia sugiere que la hipótesis paracrina es biológicamente inverosímil, particularmente con la administración sistémica.

La hipótesis del biorreactor está relacionada, pero difiere de otro mecanismo propuesto de terapias basadas en células conocido como "el efecto espectador". El efecto espectador se refiere al escenario en el que las terapias basadas en células con el objetivo de injerto o trasplante tienen efectos paracrinos no deseados en las células de su entorno local. En el modelo de biorreactor, la atención se centra en el compromiso y la amplificación de un objetivo secundario (por ejemplo, células Treg o monocitos) que lleva una señal de tratamiento al cerebro.

Evidencia para la hipótesis del biorreactor

Algunos de los primeros estudios para apoyar la hipótesis del biorreactor se realizaron en modelos de EM. En un estudio en el modelo experimental de ratón con encefalitis autoinmune, la administración intravenosa de células progenitoras neurales (NPCs) redujo la gravedad de la enfermedad, pero las NPCs no migraron al cerebro y en su lugar se detectaron en los ganglios linfáticos. Aquí, las NPCs suprimieron la activación y proliferación de células T proinflamatorias. Estudios posteriores demostraron que las terapias basadas en células pueden regular al alza las células inmunes antiinflamatorias. En particular, una serie de estudios preclínicos en modelos animales de accidente cerebrovascular, LCT y lesión de la médula espinal han demostrado que la administración intravenosa de células progenitoras adultas multipotentes (MAPCs) aumenta los niveles de células Treg en el bazo y la sangre, y se sabe que las células Treg son beneficiosas en diversos trastornos neurológicos. Por ejemplo, en un modelo de roedor de hemorragia intracerebral, el aumento de los niveles de células Treg aumentó la microglía antiinflamatoria y mejoró los resultados neurológicos, mientras que el agotamiento de las células Treg aumentó la microglía proinflamatoria y exacerbó los resultados. Los niveles de células Treg se correlacionan con la progresión de la ELA en los pacientes, lo que sugiere que tienen un papel vital en la modulación de las respuestas inmunes a la neurogeneración en curso. También se ha encontrado que las células Treg promueven la diferenciación de oligodendrocitos y la mielinización en un modelo de desmielinización de roedores. Los efectos antiinflamatorios y neuroprotectores de las células Treg en diversos trastornos, incluyendo ELA, EP, enfermedad de Alzheimer y accidente cerebrovascular, se han revisado en detalle.

En apoyo adicional de la hipótesis del biorreactor, un estudio en modelos de lesión neurológica aguda ha demostrado que las MAPCs administradas por vía intravenosa no son absorbidas por el cerebro, sino que migran al bazo, y esta migración se acompaña de una regulación positiva de una serie de genes involucrados en la neurogénesis, las respuestas neurotróficas y la reparación cerebral. Varias células dentro del parénquima cerebral se vieron claramente afectadas por la migración de MAPCs al bazo, observada más prominentemente por un cambio de microglía proinflamatoria a antiinflamatoria. Además, las células endoteliales cerebrales responden a las terapias celulares, como las MSCs administradas por vía intravenosa, regulando al alza las proteínas de unión estrecha y volviéndose menos sensibles a los estímulos proinflamatorios en un modelo de roedor de TBI53 contusional cortical controlado, y los astrocitos adquieren fenotipos pro-regenerativos tras la infusión intravenosa de MSCs en un modelo de ratón de EM.

En algunos aspectos, estas respuestas del huésped a las terapias basadas en células son similares a los mecanismos terapéuticos de los fármacos inmunomoduladores para la EM que reducen el reclutamiento y el tráfico de células inmunes periféricas en el SNC. Además, muchos tipos de terapias basadas en células regulan selectivamente la señalización proinflamatoria y regulan al alza la señalización antiinflamatoria y regenerativa entre las células inmunes del huésped. Por lo tanto, la hipótesis del biorreactor implica la ingeniería biológica de las células huésped para que se conviertan en pro-regenerativas y antiinflamatorias.

Afectación del bazo y los pulmones

El bazo y los pulmones son dos órganos importantes en el modelo del biorreactor de terapias basadas en células. El bazo es importante en gran parte debido a su papel en el secuestro de células circulantes y los pulmones son importantes debido a su posición en la circulación venosa. La evidencia de la participación del bazo y los pulmones en terapias basadas en células proviene de estudios de biodistribución y estudios funcionales en animales.

Estudios de biodistribución

Los estudios de biodistribución han demostrado que las células exógenas se localizan en los pulmones y el sistema reticuloendotelial, principalmente el bazo, después de la infusión intravenosa. En una secuencia de estudios, no se pudo detectar la localización de un número sustancial de múltiples tipos de células infundidas por vía intravenosa en el cerebro después de la lesión. El uso de metodologías exhaustivas de etiquetado y seguimiento mostró que algunas células exógenas infundidas localizadas en el cerebro, pero la abrumadora mayoría estaban en los pulmones y el bazo, centrando la atención en estos órganos como sitios de inmunomodulación.

Otros estudios han confirmado estos hallazgos, por ejemplo, en respuestas inflamatorias crónicas después del ictus y en modelos de enfermedad de Alzheimer. De hecho, un estudio incluso ha demostrado que las MSCs que se administraron intracerebralmente después del accidente cerebrovascular en realidad migraron del cerebro al bazo. Los estudios han demostrado que los tipos de células además de las MSCs que se utilizan para la terapia basada en células, como las células madre hematopoyéticas y las células madre neurales, también migran al bazo después de la administración intravenosa y pueden modular los esplenocitos y mejorar los resultados en lesiones neurológicas agudas.

Evidencia funcional en el bazo

El concepto de que el bazo tiene un papel importante en los efectos de las terapias basadas en células surgió por primera vez de estudios en modelos roedores de accidente cerebrovascular, que demostraron que el bazo tiene un papel crítico en la regulación de las respuestas inflamatorias después del accidente cerebrovascular. Estudios posteriores han proporcionado evidencia adicional. En un modelo de roedor de oclusión de la arteria cerebral media, la esplenectomía antes del accidente cerebrovascular condujo a una reducción en el volumen del infarto y amortiguó la respuesta inflamatoria a la lesión. Del mismo modo, la infusión de células mononucleares de sangre del cordón umbilical para mitigar el flujo de salida de células proinflamatorias del bazo atenuó la reducción del volumen del bazo que normalmente ocurre después de un accidente cerebrovascular y redujo el tamaño del infarto en modelos de roedores de accidente cerebrovascular.

Un trabajo adicional ha proporcionado evidencia similar de la participación del bazo en las respuestas a diversas terapias basadas en células en diferentes contextos. En un modelo de roedor de LCT, las MAPCs secuestradas se localizaron en la zona marginal del bazo, que está poblada con células T y monocitos que secretan citoquinas en respuesta a las señales de daño y noradrenalina de la inervación autónoma, e iniciaron un flujo de flujo de células Treg del bazo. Los MAPC se localizaron en la interfaz de la pulpa roja y blanca del bazo, que es un sitio de alopriming de las respuestas inmunes. El inmunofenotipado de esplenocitos demostró un aumento del 20-30% en las células Treg que posteriormente entraron en la circulación. Datos similares se obtuvieron en un modelo de ratón de trasplante de médula ósea con supresión de la proliferación de células T, en el que las MAPCs localizadas en la zona marginal del bazo, produjeron prostaglandina E2 y previnieron la enfermedad de injerto contra el huésped. La infusión de MAPCs en un modelo de rata de oclusión de la arteria cerebral también produjo resultados muy similares. En este estudio, las células infundidas localizadas en el bazo influyeron en múltiples respuestas inmunes: los perfiles del transcriptoma en el cerebro y el bazo cambiaron de proinflamatorios a antiinflamatorios, con una regulación positiva específica de los marcadores de células Treg, una mayor proporción de células Treg entre los esplenocitos aumentada, la regulación negativa de la secreción de TNF e IL-1β y regulación positiva de la secreción de IL-10. En este contexto, la extirpación del bazo mitigó el efecto de la terapia celular, proporcionando evidencia sorprendente de que la pérdida de función del bazo media los efectos de la terapia basada en células.

Evidencia funcional en los pulmones

Las terapias celulares administradas por vía intravenosa, como las MSCs, se localizan en los

pulmones y en el bazo y pueden tener efectos inmunomoduladores cuando quedan atrapadas en la vasculatura de los pulmones. La primera evidencia de este efecto provino de un estudio en un modelo de ratón con sepsis, en el que las MSCs dentro de los pulmones reprogramaron macrófagos residentes para adquirir fenotipos antiinflamatorios y reforzaron la expresión de IL-10 por los macrófagos a través de la señalización dependiente de prostaglandinas E2. Las moléculas secretadas por macrófagos antiinflamatorios inducen la generación de células Treg, que promueven aún más los efectos antiinflamatorios e incluso proregenerativos en el cerebro. En un momento similar, un estudio en un modelo de infarto de miocardio mostró que las MSCs administradas por vía intravenosa causan la liberación de TSG antiinflamatorio, lo que redujo la lesión. Se sabe que TSG inhibe la migración de neutrófilos de la circulación.

Sobre la base de docenas de estudios posteriores, ahora entendemos que las MSCs se involucran en la diafonía con monocitos y macrófagos, lo que lleva a la polarización de estas células inmunes a fenotipos antiinflamatorios y regenerativos. Los macrófagos también liberan IL-10 después de engullir las MSCs a través de la fagocitosis. Estos efectos inmunomoduladores pueden conducir a la restauración local y sistémica de la homeostasis en ambientes proinflamatorios.

Además de los efectos inmunomoduladores directos, la evidencia sugiere que las terapias basadas en células pueden tener efectos inmunomoduladores indirectos en los pulmones al influir en la función vascular. En un modelo animal de LCT, la administración intravenosa de MSCs aumentó la secreción del inhibidor de la metaloproteinasa 3 de las células endoteliales pulmonares, y el aumento de los niveles de inhibidor de la metaloproteinasa circulante 3 redujo la interrupción de la BBB. Otros estudios han demostrado que las MSCs se involucran en la diafonía con las células endoteliales en la barrera hematoencefálica para reducir el reclutamiento y la adhesión de leucocitos y para reducir la capacidad de respuesta de las células endoteliales a las citoquinas proinflamatorias. Estos estudios indican que las MSCs participan en múltiples mecanismos antiinflamatorios pleiotrópicos para amplificar los mediadores secundarios que modifican el endotelio cerebral en la barrera hematoencefálica y amortiguan las respuestas inflamatorias en el SNC.

Mecanismos

Mecanismos colinérgicos

Los mecanismos precisos de interacción entre las terapias basadas en células y el sistema inmunológico aún no se han determinado completamente. Sin embargo, un área de enfoque es la señalización colinérgica esplénica a través del receptor nicotínico de acetilcolina α-7 (α7nAChR), que está presente principalmente en macrófagos esplénicos, linfocitos y células neurales – la evidencia sugiere que esta señalización impulsa la respuesta inflamatoria sistémica. Por ejemplo, en un modelo de ratón de inflamación sistémica, el knockout genético o el bloqueo farmacológico de este receptor amplificó los aumentos en la permeabilidad de BHE en respuesta a un estímulo inflamatorio sistémico, mientras que un agonista del receptor preservó la integridad de BHE. Del mismo modo, una señal eferente vagal al bazo que estimula la producción de acetilcolina por las células T de memoria altera la producción de citoquinas por los monocitos en el contexto de una lesión o inflamación y conduce a una reducción general en la producción de citoquinas proinflamatorias del bazo.

Alguna evidencia sugiere que las células progenitoras que están secuestradas en el bazo podrían alterar esta respuesta inmunomoduladora. Varios estudios han demostrado que la estimulación de α7nAChR protege contra la sepsis, y las MSCs pueden atenuar la lesión orgánica inducida por sepsis a través de la activación de la vía antiinflamatoria colinérgica. La respuesta esplénica antiinflamatoria inducida por las MSCs podría bloquearse con un antagonista α-7nAChR, lo que indica que este receptor media los efectos de las MSCs. Otra evidencia de este mecanismo de acción inmunomodulador proviene del hallazgo de que las MSCs cocultivadas con células mononucleares de sangre periférica en condiciones inflamatorias promovieron la regulación positiva de los receptores de acetilcolina en los linfocitos y las MSCs secretaron acetilcolina, lo que resultó en una disminución de la proliferación de células mononucleares y en una reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias. Estos datos apoyan el concepto de que las células infundidas sistémicamente migran al bazo donde regulan a la baja la respuesta inflamatoria de los linfocitos esplénicos a través de la secreción de acetilcolina, amplificando así las actividades antiinflamatorias conocidas de la vía del nervio vago eferente.

Contacto de célula a célula

Un estudio ha demostrado que el contacto de célula a célula en el bazo es necesario para el efecto del tratamiento de las terapias celulares. En este estudio, los esplenocitos activados se cocultivaron con MAPC con y sin contacto y los sobrenadantes de estos cultivos se incubaron con microglía activada. El fenotipado de estas microglías mostró que el contacto entre MAPC y los esplenocitos era importante para la amplificación de la respuesta antiinflamatoria. Esta observación demuestra que el mecanismo del biorreactor difiere considerablemente de los efectos paracrinos sobre la microglía, ya que el proceso requiere interacción de célula a célula.

Modulación de las células inmunes en la circulación

Además de los efectos del biorreactor en órganos específicos, la infusión sistémica de terapias basadas en células puede conducir a la inmunomodulación inmediata de objetivos secundarios en la circulación. Los estudios *in vitro* de monocitos de la sangre de pacientes con accidente cerebrovascular agudo mostraron que el contacto directo entre las MSCs y los monocitos conduce a un aumento en la liberación de citoquinas antiinflamatorias y una disminución en la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta observación sugiere que la infusión de una terapia basada en células interrumpe la migración bien orquestada de células inmunes periféricas al cerebro que ocurre después de una lesión.

Una mayor comprensión del mecanismo del biorreactor ha sido proporcionada por estudios en los que los macrófagos se agotaron en un modelo de colitis de ratón. Este agotamiento indicó que el efecto terapéutico y antiinflamatorio de las MSCs en este modelo requiere interacciones entre las MSCs y los macrófagos del huésped y que el efecto está mediado por IL-10. El cebado de las MSCs con interferón antes de la infusión fortaleció esta interacción sistémica de las MSCs con los macrófagos. Esta evidencia sugiere que los macrófagos y monocitos del huésped son necesarios para al menos parte del efecto del tratamiento de las CMMs infundidas y proporciona una prueba más de que el mecanismo de las terapias basadas en células implica la amplificación de un mediador secundario.

Mecanismos intracerebrales

Las terapias basadas en células se pueden inyectar directamente en el parénquima cerebral. El uso de este enfoque para injertar células y cultivar nuevo tejido neural ha llevado a un éxito limitado en la EP pero, como se discutió anteriormente, la mayoría de la evidencia sugiere que la inyección directa de terapias basadas en células en el parénquima no conduce a un injerto a largo plazo. Como resultado, es poco probable que el reemplazo celular explique los efectos beneficiosos de las terapias intracerebrales basadas en células. Los efectos regionales requieren la implantación directa o la migración demostrada de las células con supervivencia al sitio de la lesión. Dada la supervivencia abreviada de las células trasplantadas en el SNC y el problema de la difusión limitada del factor de crecimiento, creemos que el injerto o el reemplazo del factor bioactivo es un impulsor mecanicista menor de los beneficios observados.

La hipótesis del biorreactor podría extenderse al SNC para explicar el mecanismo de las terapias basadas en células intracerebrales. Aunque el concepto de la hipótesis del biorreactor se basó inicialmente en estudios que involucraron la administración sistémica de terapias basadas en células y su migración a órganos periféricos, un proceso similar podría ocurrir en el SNC en el que las células inyectadas modifican la función microglial. En este escenario, la microglía sería el mediador secundario del efecto del tratamiento, reflejando el mecanismo del biorreactor en la periferia.

Algunas pruebas apoyan la idea de que el mecanismo del biorreactor es relevante en la administración intracerebral de la terapia basada en células. La inyección estereotáctica de MSCs en el hipocampo de ratones después de una isquemia cerebral global transitoria indujo cambios beneficiosos duraderos en el cerebro a pesar de que las MSCs murieron en 7 días. Las MSCs indujeron una regulación negativa generalizada de la expresión asociada a la isquemia de genes relacionados con respuestas inmunes e inflamatorias, los déficits neurológicos mejoraron y la muerte neuronal se redujo. Además, las MSCs regulaban al alza los fenotipos microgliales antiinflamatorios. Este estudio fue uno de los primeros en sugerir que la inyección intracerebral de terapias celulares (con MSC como ejemplo prototípico) no conduce al injerto, sino que polariza la microglía hacia fenotipos regenerativos y antiinflamatorios. Estudios posteriores en modelos

de roedores de accidente cerebrovascular han comenzado a identificar los factores que se liberan de las MSCs que pueden polarizar la microglía en el cerebro; estos factores incluyen el factor neurotrófico derivado de astrocitos mesencefálicos (MANF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas-AA.

Los estudios que involucraron la administración intracerebral de diferentes tipos de células madre neurales en modelos de roedores de accidente cerebrovascular e hipoxia-isquemia han demostrado que incluso las células madre neurales que se injertan también aumentan la proliferación de macrófagos y microglía y promueven fenotipos regenerativos de estas células, que liberan señales paracrinas que conducen a la neurogénesis y la angiogénesis. Este mecanismo de acción ha constituido la base de ensayos clínicos para probar la inyección intracerebral de una línea alogénica de células madre neurales (CTX0E03) en pacientes con ictus crónico. En los ensayos PISCES 1 y 2 de esta terapia, la función mejoró en muchos pacientes después del tratamiento, aunque el estudio no incluyó un grupo control concurrente.

Vesículas extracelulares

Ahora sabemos que muchos factores que son secretados por las células terapéuticas están encapsulados en vesículas extracelulares, que contienen factores de crecimiento, ácidos nucleicos, lípidos y proteínas que podrían mediar efectos terapéuticos. El uso de vesículas extracelulares en modelos preclínicos de TCE y accidente cerebrovascular ha demostrado efectos beneficiosos, y algunas evidencias sugieren que un mecanismo de biorreactor contribuye a estos efectos.

La mayoría de los estudios de vesículas extracelulares como terapéuticas han indicado que microARNs específicos de vesículas extracelulares median los efectos terapéuticos al regular al alza la neurogénesis, la angiogénesis y la reparación de la sustancia blanca, pero los estudios en modelos de roedores de accidente cerebrovascular y modelos de primates de lesión cortical han demostrado que las vesículas extracelulares pueden atravesar la barrera hematoencefálica y regular al alza la microglía antiinflamatoria para reducir la inflamación. Del mismo modo, en un modelo de roedor de lesión de la médula espinal, las vesículas extracelulares administradas por vía intravenosa a partir de células estromales de la médula moduló las respuestas microgliales y redujo la neuroinflamación. Estos hallazgos indican que los efectos de las vesículas extracelulares implican un mediador secundario que modula la inflamación como en los otros mecanismos del biorreactor discutidos. De hecho, estudios emergentes están empezando a mostrar que incluso los microARNs en vesículas extracelulares derivadas de terapias celulares polarizan los macrófagos hacia fenotipos antiinflamatorios y reparadores y que estos macrófagos modificados participan en la reparación de lesiones. Estas observaciones sugieren que las vesículas extracelulares podrían ser una alternativa a las células madre como una opción terapéutica para trastornos neurológicos que inicia los mismos mecanismos del biorreactor, pero tiene las ventajas de evitar el rechazo inmune del aloinjerto, prevenir la embolización a órganos fuera del objetivo, como los pulmones, y permitir la modificación del contenido de vesículas.

Información de los ensayos clínicos

La hipótesis del biorreactor es difícil de confirmar en humanos: las células inmunes de pacientes y controles que han recibido terapia celular necesitarían ser muestreadas en cantidades suficientes. Los estudios clínicos aleatorizados aún no se han diseñado para confirmar directamente la hipótesis del biorreactor, pero varios ensayos clínicos de varias terapias basadas en células en accidentes cerebrovasculares, LCT, EP y EM han proporcionado pruebas sólidas de mecanismos inmunomoduladores.

En el ensayo MASTERS, 120 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico fueron asignados aleatoriamente para recibir MAPCs o placebo 24-48 h después del inicio de los síntomas. El resultado clínico primario a los 90 días no difirió significativamente entre los dos grupos, pero hubo fuertes señales de eficacia entre los pacientes que recibieron tratamiento dentro de las 36 h del inicio de los síntomas. Los niveles de células T CD3+ fueron significativamente más bajos a los 7 días después del tratamiento entre los pacientes que recibieron MAPC que entre los pacientes que recibieron placebo. Además, los niveles de varias citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-1β, TNF, INFγ e IL-6, fueron significativamente más bajos en el grupo MAPCs que en el grupo placebo. De acuerdo con estos hallazgos, un ensayo de escalada de dosis de células mononucleares autólogas de médula ósea

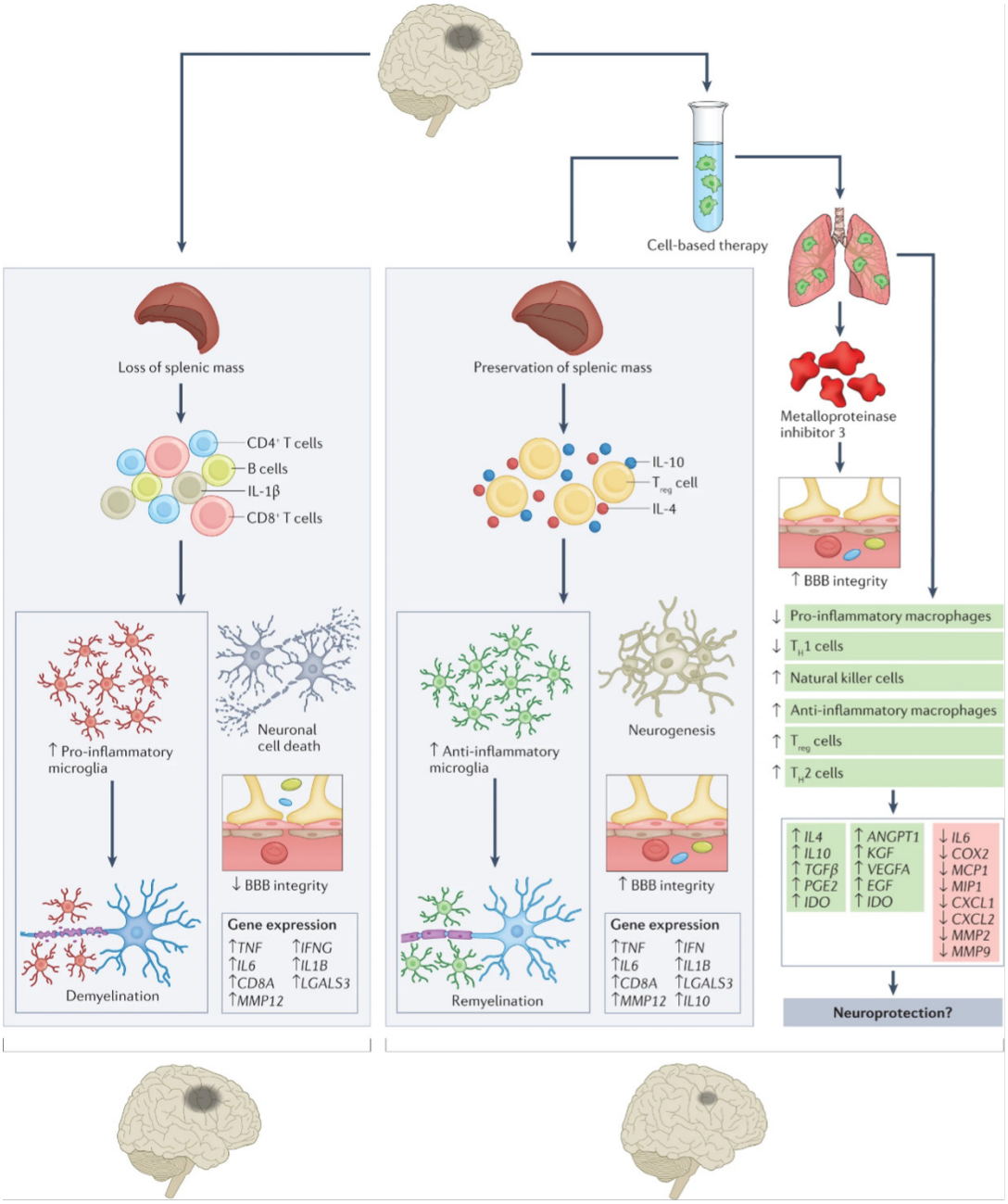
en adultos con TCE agudo demostró una tendencia dependiente de la dosis hacia la supresión del TNF y una reducción estadísticamente significativa en los niveles de IL-1β, IL-10 e IFNγ con dosis altas. En este estudio, la preservación estructural de la sustancia blanca pareció estar relacionada con el tratamiento, lo que indica que la inmunomodulación protege la sustancia blanca.

Un estudio de escalada de dosis de células estromales de médula intravenosa en 20 pacientes con EP leve a moderada mostró que una dosis intravenosa de 1-10 × 106 células/kg se asoció con reducciones en los niveles séricos de TNF y CCL, un aumento en BDNF y una mejoría motora sostenida durante 52 semanas. Finalmente, en la EM, una dosis de 1 millón de CMM autólogas por kilogramo administradas por vía intravenosa o intratecal aumentó sustancialmente las tasas de supresión en la actividad de la enfermedad en comparación con una infusión simulada. Estos hallazgos demuestran aún más los efectos inmunomoduladores de las terapias basadas en células.

Conclusiones

Las terapias basadas en células tienen un alto potencial como nuevas terapias para una variedad de trastornos neurológicos. Después de más de 20 años de estudios, la acumulación de datos sobre los mecanismos de acción de las terapias basadas en células está convergiendo en los efectos inmunomoduladores como el mecanismo subyacente, en lugar de reemplazo o restauración de tejidos, efectos paracrinos o efectos espectadores. La hipótesis del biorreactor, en la que los mediadores secundarios amplifican la inmunomodulación y la estimulación de la reparación endógena, es el mecanismo de acción más importante. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que algunas terapias basadas en células conduzcan a la diferenciación de células madre en células cerebrales maduras, o que algunas terapias basadas en células conduzcan a la liberación de factores bioactivos que pueden aumentar la troficidad y reducir las respuestas inflamatorias.

Para diseñar y llevar a cabo ensayos clínicos de fase III con terapias basadas en células, necesitamos ensayos medibles basados en el mecanismo de acción. En este contexto, la hipótesis del biorreactor se puede utilizar como punto de partida para definir la amplia gama de vías de señalización involucradas en la reprogramación de las células huésped y para comprender mejor cómo estas células reprogramadas promueven la reparación cerebral. Con este conocimiento, se pueden desarrollar y probar terapias para maximizar el potencial de las terapias basadas en células y la medicina regenerativa para los trastornos del SNC.



–

La hipótesis del biorreactor de la terapia basada en células.

Savitz, S.I., Cox, C.S. Cell-based therapies for neurological disorders – the bioreactor hypothesis. Nat Rev Neurol 19, 9–18 (2023). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00736-4.

TERAPIA GÉNICA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad mortal de inicio en el adulto caracterizada por la degeneración progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores. La muerte generalmente ocurre dentro de los 2-5 años posteriores al diagnóstico, más comúnmente debido a insuficiencia respiratoria neuromuscular. Actualmente, no se dispone de una terapia eficaz modificadora de la enfermedad para la ELA, y el riluzol, el único fármaco para esta afección que ha sido aprobado en Europa, prolonga la esperanza de vida del paciente en solo 3 meses de media. El eliminador de radicales libres edaravona ha sido aprobado en Japón y por la FDA por su efecto de ralentizar la progresión de la discapacidad en un subconjunto seleccionado de pacientes durante un período de 6 meses, pero sus efectos a largo plazo aún no se han dilucidado. La ELA se considera una enfermedad multifactorial compleja, ya que se han descrito múltiples mecanismos que contribuyen a su fisiopatología, incluyendo excitotoxicidad, alteración de la proteostasis, disfunción mitocon–drial, estrés oxidativo, neuroinflamación y desre–gulación del metabolismo del ARN y del transporte nucleocitoplasmático.

La ELA generalmente se clasifica en formas familiares (ELAf) o esporádicas (ELAe), aunque cada vez reconocemos más el valor de clasificar la enfermedad según subtipos moleculares, independientemente de si hay antecedentes familiares. Las formas familiares de la enfermedad representan aproximadamente el 5-10% de los casos, y se han descrito un gran número de mutaciones genéticas que causan o predisponen a la lesión de la neurona motora, la mayoría de las cuales muestran un patrón de herencia autosómico dominante. El 90-95% restante de los casos se clasifican como esporádicos, aunque esta clasificación no implica la ausencia de una contribución genética a la patogénesis. Desde el descubrimiento del primer gen asociado a la ELA, la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*), se han descrito más de 50 genes que contienen variantes causantes o modificadoras de la enfermedad, encontrándose mutaciones con mayor frecuencia en *C9orf72* (alrededor del 40% de los casos de ELAf y 5-7% de los casos de sELA), *SOD1* (alrededor del 20% de los casos de fELA y 2% de los casos de fELA), Proteína 43 de unión al ADN de TAR (*TARDBP*; alrededor del 4-5% de los casos de fELA y 1% de los casos de sELA) y fusionada en sarcoma (*FUS*; alrededor del 4% de los casos de ELAf y 1% de los casos de sELA).

Nuestro creciente conocimiento de la base genética de la ELA presenta nuevas oportunidades para desarrollar terapias de reemplazo de genes para esta afección. El potencial de este enfoque se ilustra por el éxito de la administración mediada por virus adenoasociados (AAV) del gen de la neurona motora de supervivencia 1 (*SMN1*) para tratar otra enfermedad de la neurona motora, la atrofia muscular espinal (SME).

Principios básicos de las terapias genéticas

La terapia genética se define como la entrega de materiales genéticos (ADN o ARN) a las células para mejorar una enfermedad específica. Se puede clasificar en estrategias *in vivo* o *ex vivo* sobre la base del método de la administración de los genes elegidos. Las estrategias *in vivo* implican la administración directa del material genético en individuos afectados por vía local o sistémica, mientras que la transducción *ex vivo* requiere que las células del paciente sean recolectadas, manipuladas *in vitro* y trasplantadas de nuevo al mismo individuo.

Dependiendo de la estrategia terapéutica deseada, la terapia genética también se puede clasificar en silenciamiento, edición o reemplazo. Las estrategias de silenciamiento tienen como objetivo inhibir la expresión de genes dañinos que han demostrado haber adquirido una ganancia tóxica de función (GoF). Este objetivo se logra generalmente mediante el uso de oligonucleótidos antisentido (ASOS) o ARN de interferencia (ARNi), que se dirigen a los ARNm, alterando así su traducción. Los ASOS pueden administrarse desnudos, mientras que el ARN de interferencia pequeño y el ARN de horquilla corta, ambos utilizados para iniciar el ARNi, requieren vectores (más comúnmente virus) para su entrega. El ASO inotersen ha sido aprobado por la EMA y la FDA para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina, una neuropatía progresiva causada por mutaciones en el gen de la transtiretina (TTR), que conducen a la deposición de fibrillas amiloides. Inotersen se une selectivamente al ARNm TTR, reduciendo así la síntesis de proteínas y la patología amiloide y aumentando la media de supervivencia de los pacientes. El ASO nusinersen administrado por vía intratecal ha sido aprobado para el tratamiento de la SMA tipo 1, una enfermedad autosómica recesiva de la motoneurona causada por mutaciones homocigotas en la LoF SMN1, que generalmente resultan en la muerte dentro de los primeros 2 años de vida. El gen parálogo humano *SMN2* difiere de *SMN1* por la presencia de un solo nucleótido localizado en el exón 7, lo que provoca la omisión de este exón en casi el 90% de las transcripciones. La transcripción *SMN2* truncada eliminada del exón 7 es inestable y se degrada rápidamente. Nusinersen fue diseñado para bloquear la unión de la ribonucleoproteína A1 nuclear heterogénea al motivo del silenciador de empalme intrónico, lo que lleva a la retención de exones y al aumento de la producción de la proteína SMN funcional de longitud completa.

La segunda estrategia, la edición del genoma, emplea nucleasas programables para inducir modificaciones genómicas. La plataforma de edición de genes CRISPR-Cas9 está atrayendo un interés creciente, y se están llevando a cabo varios ensayos clínicos para probar la seguridad y eficacia de esta tecnología para trastornos genéticos específicos. La edición del gen CRISPR-Cas9 mostró resultados prometedores en un pequeño ensayo clínico de fase I en el que participaron seis pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina. La administración intravenosa de nanopartículas lipídicas encapsulando Cas9 y un ARN guía único condujo a la introducción de roturas de doble cadena y consecuentes mutaciones de inserción-deleción en el gen *TTR*, causando reducciones en la expresión de proteínas y amiloidosis.

La terapia de reemplazo génico implica la entrega impulsada por vectores de copias funcionales de genes mutantes disfuncionales, más comúnmente LoF. Las mutaciones LoF incluyen polimorfismos de nucleótido único sin sentido que conducen a codones de parada prematuros; mutaciones canónicas en el sitio de empalme que alteran el empalme de proteínas; mutaciones de desplazamiento del marco (inserción-deleción); y pérdida del codón de inicio, impidiendo así la transcripción génica. En casos raros, una mutación sin sentido puede conducir a la producción de una proteína no funcional. La terapia de reemplazo génico ha sido aprobada tanto por la FDA como por la EMA para el tratamiento de la SMA tipo 1. El onasemnogene abeparvovec consiste en un serotipo autocomplementario de AAV9 (scAAV) que lleva una copia completa de *SMN1*. En estudios clínicos, la administración de este agente extendió la media de supervivencia de los pacientes y mejoró los síntomas clínicos. Se ha demostrado que AAV9 penetra eficientemente la barrera hematoencefálica (BBB), por lo que onasemnogene abeparvovec puede administrarse fácilmente por vía intravenosa, evitando así la vía intratecal más invasiva.

Dadas las similitudes entre la ELA y la SMA, las cuales se caracterizan por la degeneración progresiva de las neuronas motoras, los hallazgos descritos anteriormente han atraído un interés particular de la comunidad global de ELA.

Vectores virales adenoasociados

Los AAVs recombinantes (rAAVs) se consideran vehículos atractivos para las terapias genéticas.

Los AAVs han demostrado ser no patógenos para los humanos, con un riesgo reducido de genotoxicidad y un perfil de inmunogenicidad más bajo en comparación con otros vectores, como los adenovirus. Otra ventaja crucial es que los AAVs muestran un amplio tropismo para diferentes células y tejidos. Se han identificado al menos 12 serotipos diferentes, lo que hace que estos virus sean ideales para una amplia gama de aplicaciones traslacionales. Con respecto a las aplicaciones neurológicas, los primeros estudios emplearon AAV2, AAV5 o AAV8 para transducir el sistema nervioso; sin embargo, en los últimos años, AAV9 se ha convertido en el vector de elección debido a su biodistribución más amplia en el cerebro y la médula espinal y su capacidad para dirigirse a células en división y no divisorias, incluidas las neuronas y la glía. Además, se demostró que AAV9 cruza la barrera hematoencefálica después de la inyección intravenosa en modelos animales de roedores y primates y en humanos, lo que permite el despliegue de esta ruta de tratamiento mínimamente invasiva.

A pesar de estas ventajas, varios desafíos siguen obstaculizando la aplicabilidad de los AAV para las terapias de reemplazo génico. La principal limitación es el tamaño relativamente pequeño del empaquetamiento para el transgén (alrededor de 4 kb), lo que restringe considerablemente su uso para la entrega de genes grandes. El vector viral debe contener no solo la secuencia del gen de reemplazo, sino también dos repeticiones terminales invertidas, un promotor de mamíferos y una señal de poliadenilación. La elección correcta del promotor es crucial para obtener suficiente expresión génica sin exceder el límite de empaquetamiento. Los promotores constitutivos pueden permitir la expresión transgénica a largo plazo y de alto nivel. Por ejemplo, se encontró que el promotor híbrido citomegalovirus-pollo β-actina induce una expresión generalizada en diferentes células del SNC y fue utilizado en onasemnogene abeparvovec para lograr la expresión de SMN. Sin embargo, los promotores constitutivos tienen varias desventajas, incluida la sobreexpresión de transgenes y los efectos fuera del objetivo, que podrían resultar en toxicidad hepática y cardíaca.

La expresión génica dirigida se puede lograr mediante el uso de promotores específicos de células o tejidos. En el caso de las enfermedades del SNC, se encontró que promotores como la enolasa específica de neuronas (NSE) impulsan altos niveles de expresión neuronal transgénica en las neuronas, aunque el gran tamaño del promotor NSE (alrededor de 2.2 kb) ha reducido su aplicabilidad. Se demostró que los promotores de fosfoglicerato quinasa y sinapsina transducen neuronas de manera efectiva y específica y son considerablemente más cortos que el promotor de NSE (menos de 0.5 kb). Sin embargo, los promotores específicos de tejido suelen mostrar rendimientos de expresión transgénica más bajos que los promotores constitutivos, una limitación potencial que debe considerarse cuidadosamente para cada aplicación. Se han propuesto varias estrategias para aumentar la expresión transgénica bajo promotores específicos de tejido, incluida la combinación del promotor de sinapsinas con un AAV de diseño (AAV-PHP. B), que aumentó la expresión del transgén neuronal específico 40 veces. Además, podrían añadirse varios elementos no codificantes y reguladores, como potenciadores, intrones o el elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de la marmota, para mejorar la eficiencia.

Otra limitación importante de los AAVs es el tiempo transcurrido entre la transducción y la expresión transgénica debido al proceso limitante de la velocidad de conversión del ADN monocatenario entregado por el virus en una molécula bicatenaria. En el caso del onasemnogene abeparvovec, este problema se evitó mediante el uso de AAV autocomplementarios (scAAV), que contienen dos copias del gen monocatenario de interés en una configuración de repetición invertida. Sin embargo, el límite de empaquetado de scAAV se reduce aún más alrededor de 2.4 kb.

Aunque se considera más segura que otros vectores, la terapia génica AAV puede producir efectos adversos graves, como lo ejemplifica AT132, una terapia basada en AAV8 para el raro trastorno neuromuscular miopatía miotubular ligada al cromosoma X. Un ensayo clínico de fase II de esta terapia (NCT03199469) fue suspendido por la FDA tras la muerte de cuatro niños, tres de los cuales recibieron la dosis más alta (más de 2 × 1014 vg/kg) y uno de los cuales recibió la dosis más baja (1.3 × 1014 vg/kg) del virus.

A pesar de la baja inmunogenicidad de los AAVs y del estado relativamente inmunoprivilegiado del SNC, la capacidad de estos vectores para activar la respuesta inmune del huésped plantea preocupaciones considerables sobre la seguridad y la eficiencia de la transducción, especialmente en relación con diferentes vías de administración

(sistémica *versus* intracerebral o intratecal). Varios estudios han demostrado que la mayoría de la población ha estado expuesta a AAV de tipo salvaje y ha desarrollado anticuerpos neutralizantes (NAbs) contra las proteínas de la cápside. Los individuos que muestran títulos altos de NAb han sido excluidos de algunos ensayos clínicos de terapia genética, aunque actualmente no existe consenso sobre estos temas, y se necesitan urgentemente instrucciones claras de las agencias reguladoras para definir el método más apropiado para medir los títulos de NAb y definir los umbrales de exclusión. La inmunidad humoral parece ser moderada en recién nacidos debido a la presencia de anticuerpos maternos, disminuye entre los 7 y 11 meses de edad y aumenta progresivamente durante la infancia, creando una ventana de tiempo estrecha para la terapia génica eficiente en ausencia de NAbs. La inmunidad humoral es una consideración importante en enfermedades de inicio en adultos como la ELA, ya que la presencia de NAbs puede reducir la transducción, mientras que en los trastornos de inicio en la infancia como la SME tipo 1, la terapia genética se puede administrar temprano en la vida cuando es probable que los niveles de NAb sean bajos. Además de la cápside viral, los productos transgénicos pueden activar la inmunidad humoral, lo que lleva a la producción de NAbs y reduce la expresión transgénica. Además, los transgenes con un número relevante de repeticiones CpG pueden activar directamente la respuesta innata a través del receptor tipo Toll 9 y la activación de células T CD8+.

Se han propuesto varios enfoques, incluida la plasmaféresis para reducir los títulos de NAb, la modificación de la cápside rAAV y la combinación de la terapia génica con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores, para reducir las respuestas inmunes a los rAAV y maximizar la expresión transgénica, aunque aún no se ha llegado a un consenso sobre el enfoque óptimo. Entre las estrategias desarrolladas más recientemente, los tratamientos con proteasas estreptocócicas resultaron en escisión de IgG y previnieron la neutralización de AAV mediada por IgG. Se han identificado inhibidores de la transducción adicionales: la proteína de unión a galactina-3, que está involucrada en varias funciones del SNC, reduce la transducción mediada por AAV6, y también se ha encontrado que más de 30 proteínas séricas interactúan con AAV8 y AAV9, aunque sus efectos sobre la transducción aún no se han dilucidado completamente. Estas proteínas inhibidoras pueden afectar considerablemente la expresión transgénica, y su presencia en los tejidos diana debe considerarse cuidadosamente para cada aplicación terapéutica.

Propiedades generales de los virus adenoasociados

Los virus adenoasociados (AAVs) pertenecen a la familia *Parvoviridae*, un grupo de virus de ADN monocatenario, pequeños y sin envoltura. Específicamente, comprenden la rama *Dependoparvovirus* de esta familia, ya que no pueden replicarse de forma independiente y requieren coinfección con virus auxiliares, generalmente herpesvirus o adenovirus. Los AAVs no están asociados con ninguna enfermedad conocida en humanos. El genoma de AAV, que mide aproximadamente 4.7 kb, consta de tres genes: *Rep*, que codifica cuatro proteínas de replicación (Rep40, Rep52, Rep68 y Rep78); *Cap*, que es responsable de la producción de las proteínas de la cápside (VP1, VP2 y VP3); y *Aap*, que codifica la proteína activadora del ensamblaje. Estos genes están flanqueados por dos repeticiones terminales invertidas palindrómicas específicas de AAVs (ITR), que son cruciales para la recombinación, circularización y empaquetamiento del genoma viral. A efectos de la terapia genética, el genoma viral se sustituye por el gen de interés, pero se conservan los dos ITRs, ya que son esenciales para generar productos genéticos episomales circulares. Una de las principales ventajas de los AAVs es que, a diferencia de otros vectores virales, el ADN episomal recombinante no se integra en el genoma del huésped, reduciendo así el riesgo de genotoxicidad.

Enfoques actuales en ELA

La terapia genética se ha convertido en una estrategia atractiva para la investigación traslacional de la ELA y el número de estudios publicados sobre este tema ha aumentado considerablemente en los últimos años. Actualmente se están probando varios tratamientos genéticos dirigidos a varios genes de ELA tanto en estudios preclínicos como clínicos.

Tratamiento con factor neurotrófico

Se han propuesto estrategias de administración de genes para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que tienen como objetivo aumentar la expresión de factores neurotróficos, proteínas que son cruciales para la regulación de la supervivencia neuronal. En dos estudios separados, los vectores basados en virus adenoasociados

(AAVs) que contienen el gen que codifica el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) se administraron por vía intramuscular o intravenosa a ratones SOD1G93A. Se obtuvieron resultados prometedores, incluido el aumento de la supervivencia de las neuronas motoras, la reducción de la denervación muscular y el retraso en la aparición y/o progresión de la enfermedad. GDNF se ha investigado en un nuevo ensayo combinado de fase I/IIa de terapia génica y celular (NCT02943850). Las células progenitoras neurales corticales se modificaron genéticamente *ex vivo* para secretar GDNF y se trasplantaron a la médula espinal de los participantes.

Otros factores neurotróficos se han investigado en varios estudios preclínicos, y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) ha atraído un interés particular. En un estudio comparativo, la administración intramuscular de IGF1 mediada por AAVs causó un retraso estadísticamente significativo en el inicio de los síntomas y una supervivencia prolongada en ratones SOD1G93A. Estos efectos fueron más pronunciados que los inducidos por una estrategia equivalente basada en AAVs para administrar GDNF. Se informaron resultados alentadores adicionales (es decir, prolongación significativa de la vida útil y mejora del rendimiento motor) en dos estudios recientes que utilizaron AAV autocomplementario para administrar IGF1 por vía intramuscular o intravenosa.

En 2022, se publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase III (NCT03280056) que involucraba terapia celular con células madre mesenquimales (MSCs)-factor neurotrófico. Se recolectaron MSCs derivadas de médula ósea de 263 pacientes, modificadas *ex vivo* para secretar altos niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro, GDNF y factor de crecimiento endotelial vascular y reinfundidas mediante inyección intratecal. Aunque no se cumplió el criterio de valoración primario del ensayo (mejora de 1.25 puntos por mes en la ALS Functional Rating Scale-Revised), se informaron hallazgos alentadores sobre los criterios de valoración secundarios, incluidas las reducciones en los niveles de líquido cefalorraquídeo de biomarcadores neurodegenerativos y neuroinflamatorios.

Genes diana

SOD1

Tofersen es un ASO que está diseñado para regular a la baja *SOD1* en pacientes portadores de mutaciones asociadas a la enfermedad en este gen y para mejorar la consiguiente GoF tóxica. Se informaron resultados alentadores de una investigación preclínica, con la administración intratecal de tofersen produciendo una reducción dependiente de la dosis en los niveles de ARNm y proteína SOD1 en el SNC en modelos de enfermedad SOD1G93A de ratón y rata. Estos efectos fueron acompañados por un retraso sustancial en la aparición de la enfermedad y una supervivencia prolongada en ambos modelos. Esta evidencia preclínica dio lugar a un ensayo clínico de fase I/II en el que 50 pacientes recibieron una de las cuatro dosis de tofersen o placebo por vía intratecal mediante punción lumbar durante un período experimental de 12 semanas. Se encontró una reducción dependiente de la dosis en los niveles de proteína SOD1 del líquido cefalorraquídeo (LCR) (disminución del 36% con 100 mg de tofersen), junto con niveles plasmáticos y de LCR reducidos de cadena pesada de neurofilamentos fosforilados y cadena ligera de neurofilamentos (NfL) – biomarcadores propuestos de lesión de la neurona motora – en diez participantes que recibieron la dosis más alta (100 mg) de tofersen.

Posteriormente, se llevó a cabo un ensayo de fase III (NCT02623699) para investigar la eficacia de 100 mg de tofersen administrados mensualmente por vía intratecal en una cohorte más grande de 108 individuos. Este estudio no mostró un efecto significativo (cambio en la ALS Functional Rating Scale – Revised) en 6 meses. Sin embargo, se informaron hallazgos alentadores en los puntos finales secundarios, incluida una disminución significativa en SOD1 del LCR y los niveles plasmáticos y de NfL en LCR, lo que sugiere un compromiso objetivo y un efecto biológico en el proceso neurodegenerativo. La extensión abierta a largo plazo de esta cohorte de ensayo está en curso y los resultados de los primeros 12 meses fueron revelados recientemente, mostrando efectos prometedores del fármaco en los niveles de SOD1 y NfL, así como en las puntuaciones de discapacidad, fuerza respiratoria y muscular.

Actualmente se está reclutando un ensayo adicional de fase III (NCT04856982) con portadores presintomáticos de la mutación *SOD1* y tiene como objetivo evaluar los efectos de la intervención temprana con tofersen. Antes del ingreso al ensayo, los niveles de NfL en plasma se medirán mensualmente hasta que se alcance un umbral predefinido o evidencia clínica de ELA.

FUS y *C9orf72*

Los enfoques que emplean ASO ahora están bajo investigación para abordar otras variantes genéticas asociadas a la ELA, incluidas las mutaciones *FUS* y *C9orf72*. En 2019, la FDA aprobó el uso compasivo de un ASO contra una mutación *FUS* (p.P525L) en una mujer afectada por una forma juvenil de ELA, lo que estableció un precedente para futuros enfoques de medicina de precisión basados en terapia génica en esta enfermedad. Posteriormente, se diseñó un ensayo de fase III (NCT04768972) que actualmente se está reclutando para probar si el ASO ION363 puede reducir la expresión de la variante *FUS* p.P525L en una población seleccionada de 64 pacientes afectados portadores de esta mutación. Además, un ensayo de fase I (NCT04931862) y un ensayo de fase I/II (NCT03626012), en el que participaron 42 y 115 individuos, respectivamente, con expansiones de repetición confirmadas de *C9orf72*, están evaluando la seguridad y eficacia de dos ASO diferentes, WVE-004 y BIIB078. Desafortunadamente, BIIB078, que se dirige solo a la transcripción sensorial producida por la expansión *C9orf72*, no pudo demostrar ningún beneficio clínico durante el período experimental de 6 meses, y el programa de investigación se suspendió en marzo de 2022. La prueba WVE-004 todavía está en curso.

Desafíos

A pesar del potencial de efectos neuroprotectores, varios desafíos han obstaculizado el desarrollo de terapias genéticas para la ELA. El principal obstáculo, común a muchas terapias para enfermedades neurológicas, es la baja penetración de los agentes terapéuticos en el SNC debido a la BBB. El uso intravenoso de ASOs está limitado por su incapacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, deben administrarse por vía intratecal. Un desafío adicional específico de la ELA es la focalización simultánea y eficiente de los cambios fisiopatológicos en la corteza motora y la médula espinal y tanto en las neuronas motoras como en la glía. AAV9 ahora se considera el vector de elección, ya que puede atravesar la barrera hematoencefálica y transducir células neuronales y gliales, aunque no se dirige exclusivamente a las regiones patológicamente afectadas del SNC.

La terapia génica es particularmente eficaz para trastornos monogénicos como la SMA, en los que se sabe que las mutaciones en un solo gen son causantes. Se está describiendo un número creciente de mutaciones causantes o modificadoras de la enfermedad en la ELA, pero en muchos casos los mecanismos a través de los cuales estas mutaciones impulsan la patogénesis de la enfermedad aún no se comprenden completamente, con resultados contradictorios que se informan con frecuencia. Por ejemplo, en la ELA asociada a *C9orf72*, se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos diferentes, incluyendo tanto la pérdida de la función fisiológica como la ganancia de la función tóxica de la proteína. Actualmente, la estrategia terapéutica más explorada para este tipo de ELA se centra en reducir las proteínas de repetición dipeptídicas dañinas. Del mismo modo, se ha informado que las mutaciones *TARDBP* y *FUS* causan LoF, GoF o una combinación compleja de ambos mecanismos, por lo que no está claro si el reemplazo y/o silenciamiento génico podría ser efectivo. Para algunos genes, como el *TARDBP*, que codifica la proteína TDP43, se requiere una regulación precisa de los niveles de proteína intracelular, y tanto la disminución como el aumento de la expresión de esta proteína pueden tener efectos adversos sobre la salud de las neuronas motoras.

Un informe publicado en 2016 sugirió la terapia genética multifactorial como una estrategia para atacar y mejorar la expresión de varios genes simultáneamente. En un estudio preclínico con el modelo de ratón SOD1G93A de ELA, los autores investigaron los efectos de una terapia de reemplazo de genes de cóctel utilizando lentivirus. Específicamente, este vector contenía genes que codifican el transportador de aminoácidos excitatorios 2 (un importante transportador de glutamato, cuya expresión y función se reduce sustancialmente en la ELA), glutamato deshidrogenasa 2 (una enzima involucrada en el metabolismo del glutamato) y factor nuclear eritroide-2 relacionado con el factor 2 (NRF2) (un factor de transcripción clave para las respuestas citoprotectoras en condiciones de estrés celular). Este tratamiento combinado alivió el deterioro motor, el retraso en la aparición de los síntomas y la supervivencia prolongada en el modelo de ratón. Aunque todavía preliminares, estos resultados resaltan el potencial del tratamiento multifactorial para abordar la compleja fisiopatología de la ELA.

Otro desafío crucial en la ELA es la naturaleza heterogénea de la enfermedad, que ha llevado al fracaso y la interrupción de varios ensayos clínicos. En el futuro, los enfoques de terapia génica de precisión podrían superar este problema al

proporcionar tratamiento genético personalizado para subgrupos de pacientes portadores de diferentes mutaciones.

Futuros candidatos a terapia génica para ELA

Aunque las estrategias de reemplazo de genes no se están probando actualmente en ensayos clínicos de ELA, la evidencia convincente sugiere LoF como un mecanismo genético subyacente a la patogénesis de la enfermedad en varios subtipos de ELA. La mayoría de las variantes reportadas se han relacionado recientemente con la ELA y, por lo tanto, no podemos excluir futuros descubrimientos contradictorios que apoyen una fisiopatología diferente, como lo ejemplifica el gen *5A* (*KIF5A*) del miembro de la familia de la quinesina.

Miembro de la familia Kinesin 5A

El miembro de la familia de la quinesina 5A (KIF5A) pertenece a la superfamilia de la kinesina, una clase de proteínas motoras dependientes de microtúbulos que son cruciales para el transporte intracelular. Tanto el sitio de empalme como las variantes sin sentido, localizadas en o muy cerca del exón 27, se han asociado con ELA y se encontró que inducen el salto del exón 27, lo que resulta en la producción de una proteína truncada. Inicialmente, la pérdida de función se planteó como el mecanismo patogénico subyacente debido al truncamiento de la proteína en su extremo carboxi, una región importante para la unión de diferentes tipos de carga.

Esta idea fue consistente con la evidencia de interrupción del transporte mitocondrial mediado por KIF5A en peces cebra que expresan una versión truncada C-terminal de la proteína, lo que resultó en una disminución dramática en el número de mitocondrias en los axones. Sin embargo, varios estudios recientes han propuesto que una ganancia tóxica de la función es la causa subyacente de la ELA asociada a *KIF5A*. El trabajo *in vitro* sugirió que los oligómeros purificados de KIF5A que carecen de la secuencia codificada por el exón 27 son más propensos a la agregación que la proteína de tipo salvaje. En otro estudio, la omisión del exón 27 causó que el extremo C de KIF5A se cargara negativamente, lo que condujo a la hiperactivación de la proteína a través de la pérdida de la autoinhibición. La sobreexpresión de *KIF5A* que carece del exón 27 en las células SKNAS o COS-7 condujo a un aumento del movimiento anterógrado mitocondrial, pero no retrógrado, aumentó la unión a los microtúbulos y redujo la supervivencia neuronal. Se reportaron hallazgos similares en neuronas motoras derivadas de células madre pluripotentes inducidas de pacientes con ELA asociada a *KIF5A*, con un mayor número de inclusiones *KIF5A* documentadas en neuritas pacientes en comparación con individuos control sanos.

TBK1

Las variantes genéticas en la kinasa 1 de unión a TANK (*TBK1*) se identificaron por primera vez en pacientes con ELA en 2015 mediante dos estudios independientes de secuenciación del exoma. Fisiológicamente, TBK1 participa en varios mecanismos celulares, incluyendo la inmunidad innata y la autofagia. En particular, la proteína tiene papeles cruciales en la respuesta al interferón tipo I, la inmunidad antiviral independiente de TLR y la modulación de la vía del factor nuclear no canónico-κ B (NF-κ B). Además, TBK1 media la fosforilación de varios adaptadores de autofagia, incluyendo el secuestosoma 1, la optineurina (OPTN) y la proteína 52 del dominio nuclear 10.

Se han identificado más de 90 mutaciones TBK1 mediante múltiples estudios de secuenciación en diferentes cohortes de individuos con ELA. En general, las mutaciones heterocigotas sin sentido y de cambio de marco se asocian con la pérdida de la función de las proteínas y se cree que contribuyen a la patogénesis de la ELA a través de la haploinsuficiencia. De hecho, algunas variantes se han asociado con una reducción de aproximadamente el 50% en los niveles de ARNm de TBK1 y una disminución concomitante en la concentración de proteína TBK1. Una serie de deficiencias funcionales se han relacionado con variantes sin sentido y de cambio de marco. La mutación p.690-713del causa pérdida de aminoácidos en el extremo C de la proteína y se asocia con una disminución de la capacidad de unirse a OPTN, ya que este dominio media las interacciones con múltiples proteínas adaptadoras. Además, las deleciones *in-frame* localizadas en el dominio quinasa (p.T79del y p.D167del) o en el dominio 1 de bobina enrollada (CCD1; p.E643del) produjeron reducciones sustanciales o ausencia completa de fosforilación TBK1, lo que fue consistente con el hallazgo de agotamiento o pérdida completa de la activación de NF-κB para los mutantes *CCD1* o dominio quinasa, respectivamente.

La contribución de las mutaciones sin sentido *TBK1* a la patogénesis de la ELA es más difícil de interpretar. Múltiples estudios sugirieron que la

patogenicidad y las consecuencias funcionales de las mutaciones sin sentido dependen de su ubicación. Dos variantes localizadas en el dominio quinasa, p.G175S y p.K38A, condujeron a un fallo en la fosforilación del adaptador de autofagia p62 en su sitio Ser349, lo que llevó a una reducción de la autofagia. La variante sin sentido p.C71Y no produjo signos moleculares de patogenicidad, pero otras dos mutaciones, p.G217R y p.R357E, localizadas en el dominio kinasa y en el dominio similar a la ubiquitina, respectivamente, se caracterizaron por alteración de la autofosforilación y dimerización de TBK1 y fosforilación interrumpida de los adaptadores de autofagia OPTN y factor regulador de interferón 3 (IRF3). Un estudio más amplio que investigó los efectos de 25 mutaciones sin sentido *TBK1* asociadas a ELA mostró una amplia gama de defectos, incluida la disminución de la fosforilación y la dimerización y la disminución de la estabilidad de TBK1, y la reducción de la fosforilación de OPTN, IRF3 o p62. Un estudio publicado en 2021 mostró que las variantes sin sentido de ELA p.G217R y p.M559R, que afectan tanto a la dimerización de TBK1 como a la actividad de la kinasa, también están asociadas con la alteración de la mitofagia.

La generación de un modelo de ratón que pueda recapitular el fenotipo de ELA asociado a *TBK1* ha sido un desafío. La pérdida homocigótica de la proteína TBK1 es letal en fase embrionaria, y la deleción heterocigótica de *TBK1* o la expresión heterocigótica de las mutaciones asociadas a ALS p.G217R o p.R228H en ratones no lograron producir el fenotipo de la enfermedad. Además, un knockout condicional de TBK1 en neuronas motoras no resultó en ninguna característica de ELA en ratones. **Brenner** y sus colegas propusieron que se requiere un "segundo golpe" o factor estresante para desenmascarar los efectos de la pérdida de la función quinasa. Esta hipótesis se probó utilizando el envejecimiento como un golpe adicional en ratones TBK1+/−. Sin embargo, tanto los animales jóvenes (4 meses) como los viejos (22 meses) mostraron una función motora comparable a los ratones de tipo salvaje, y no se observó mortalidad prematura. No obstante, el análisis transcriptómico reveló cambios en la expresión génica a los 4 meses que eran consistentes con un fenotipo "inflamatorio" prematuro.

En contraste con estos hallazgos, **Duan** y sus colegas encontraron que un knockout condicional de TBK1 en las neuronas resultó en algunas características de ELA, incluyendo deficiencias locomotoras, déficits cognitivos y cambios neuropatológicos, en los ratones afectados. En ratones SOD1G93A, la deficiencia adicional de TBK1 específica de neuronas no afectó la aparición de la enfermedad o la supervivencia. Los autores propusieron que los efectos patológicos del mutante *SOD1* predominan y pueden enmascarar cualquier contribución de la deficiencia de TBK1. De hecho, los ratones SOD1G93A, sin ninguna anomalía genética *TBK1*, expresaron TBK1 a niveles significativamente más bajos que los compañeros de camada de tipo salvaje. El mismo grupo también mostró que el reemplazo del gen *TBK1* mediado por AAV a través de inyección intratecal extendió significativamente la vida útil, mejoró la función motora y redujo la agregación de p62 en ratones SOD1G93A, lo que sugiere los posibles efectos beneficiosos de la administración de genes incluso en ausencia de una mutación *TBK1*.

OPTN

La OPTN es una proteína multifuncional expresada ubicuamente y altamente conservada que está implicada en la autofagia, funcionando como un adaptador que puede unirse simultáneamente tanto a las cargas poliubiquitinadas como a la proteína LC3 asociada al autofagosoma para iniciar la degradación, la modulación del sistema inmune (actuando como regulador negativo del factor de transcripción NF-κB125) y la homeostasis del aparato de Golgi.

Hasta la fecha, se han documentado más de 60 mutaciones *OPTN* en la ELA, y son más frecuentes en poblaciones asiáticas que en europeas. Se cree que las mutaciones de OPTN contribuyen a la patogénesis de la enfermedad a través de LoF: el agotamiento de *OPTN* causó un fenotipo similar a la ELA en el pez cebra y los ratones OPTN−/− recapitulan algunas de las características patológicas de la enfermedad. Aunque los hallazgos iniciales sugirieron que la LoF completa debido a mutaciones homocigotas era necesaria para ELA, desde entonces se han descrito mutaciones heterocigotas y algunos estudios indican que la haploinsuficiencia es suficiente para causar lesión de la neurona motora. Sin embargo, otros grupos mostraron mutaciones heterocigotas en portadores no afectados o en pacientes con ELA que también portaban otras mutaciones heterocigotas en *TBK1* o *C9orf72*. No obstante, varios informes han indicado niveles reducidos de ARNm y proteína OPTN tanto en condiciones heterocigotas como homocigotas, aunque los efectos son más pronunciados cuando ambos alelos están mutados.

Se ha informado ampliamente que las mutaciones *OPTN* asociadas a la ELA causan deterioro de la autofagia. Las mutaciones p.E478G y p.Q398X, localizadas en el motivo de unión a ubiquitina (UBAN), se asocian con un flujo autofágico reducido y un aclaramiento disminuido de los cuerpos de inclusión, junto con una disminución de la formación de autofagosómicos y la consiguiente acumulación de autofagosomas. Las mismas mutaciones, pero no p.R96L, una variante sin sentido localizada en CCD1, alteraron el aclaramiento mitocondrial a través de la mitofagia. Algunas variantes de UBAN también se asociaron con la unión OPTN-miosina VI interrumpida, una interacción esencial para el transporte vesicular y la fragmentación de Golgi.

También se ha descrito una falta de inhibición de NF-κ B mediada por OPTN para mutaciones asociadas a ELA localizadas en el dominio UBAN. De acuerdo con esta observación, un derribo de OPTN en células de neuroblastoma N2a condujo a un aumento de la actividad de NF-κ B y la muerte celular. Este fenómeno se revirtió después del tratamiento con OPTN mutante UBAN de tipo salvaje pero no asociado a ELA. Este dominio también está involucrado en la regulación de la caspasa 8 y la apoptosis extrínseca. El análisis inmunohistoquímico de las neuronas motoras de la médula espinal lumbar en pacientes portadores de mutaciones p.E478G o p.Q398X reveló inclusiones intracitoplasmáticas que fueron positivas para las caspasas fosforiladas p65 (un componente del complejo NF-κ B) y escindidas (activadas) 3 y 8.

Estos hallazgos sugieren que OPTN, y específicamente su dominio UBAN, opera en la interfaz de la autofagia, la inflamación y las vías apoptóticas. Las mutaciones de LoF en el dominio UBAN parecen contribuir a la patología de la ELA, y la manipulación genética de este dominio podría resultar beneficiosa en un subconjunto de pacientes con ELA.

NEK1

Nunca en la mitosis la quinasa relacionada con A (NEK1) es un componente de la familia de serina-treonina quinasa NEK altamente conservada y está implicada en varios mecanismos, incluyendo la progresión del ciclo celular y la mitosis. NEK1 tiene un papel clave en la regulación de las transiciones G1-S y G2-M dentro del ciclo celular y es crucial para detectar daños en el ADN y mediar en la reparación del ADN. Además, se ha informado que NEK1 modula la permeabilidad mitocondrial y regula la muerte celular inducida por mitocondrias a través del canal aniónico 1 dependiente del voltaje.

La primera evidencia que vincula NEK1 con ELA se informó en 2015 y se confirmó en un estudio de secuenciación con pacientes con fELA. Los investigadores identificaron mutaciones en LoF (p.R812X, p.S1036X y p.S14SfsX45) y mutaciones sin sentido raras (p.R261H, p.N745K, p.M545T, p.G399A y p.N181S) en la cohorte de pacientes con ELA, aunque solo las variantes de LoF alcanzaron significación estadística. **Brenner et al.** fueron los primeros en proponer la haploinsuficiencia como causa patogénica subyacente de ELA asociada a *NEK1*, aunque dada la baja penetrancia de tales mutaciones, se propusieron factores genéticos y/o ambientales adicionales para contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Esta hipótesis fue apoyada por dos estudios independientes que encontraron variantes genéticas adicionales en genes conocidos asociados a la ELA en el 54% y el 32% de los pacientes con ELA que portaban una mutación *NEK1*.

Se dispone de información limitada sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la ELA asociada a *NEK1*. Sin embargo, en un estudio *in vitro*, las neuronas motoras derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) reprogramadas a partir de un paciente con ELA portadora de una mutación heterocigótica sin sentido *NEK1* (p.R812X) mostraron evidencia de reparación deficiente del daño del ADN. Las iPSCs mutantes *NEK1* y las neuronas motoras se caracterizaron por un contenido reducido de NEK1, consistente con haploinsuficiencia. Para investigar los mecanismos de daño del ADN, los investigadores expusieron las células a la radiación γ y midieron el número de focos H2AX+ de γ, un marcador de daño en el ADN, antes y después de la exposición. No se encontraron diferencias entre las iPSCs con mutación *NEK1* y las iPSCs de los controles sanos, aunque se encontró un aumento significativo en el número de focos H2AX+ de γ en las neuronas motoras derivadas de iPSC con mutación i(mutNEK1-iPSC MNs) en comparación con las de las iPSCs de control sanas, tanto antes como después de la exposición a la radiación γ. Este aumento fue más pronunciado que en las neuronas motoras generadas a partir de un paciente portador de una expansión de repetición *C9orf72* (mutC9orf72-iPSC MNs). Además, se encontró deterioro de la reparación del daño del ADN en mutNEK1-iPSC MNs en comparación con células de control sanas, y este fenotipo fue más

grave que en mutC9orf72-iPSC MNs. Los niveles aumentados de caspasa 3 en mutNEK1-iPSC MNs después de la irradiación sugirieron una mayor susceptibilidad a la muerte celular, destacando un posible mecanismo fisiopatológico subyacente a ELA asociada a *NEK1*.

FIG4

Las mutaciones heterocigotas autosómicas dominantes en la fosfoinositida fosfatasa (*FIG4*) están relacionadas con la ELA tipo 11, aunque las variantes en este gen se notificaron por primera vez en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4J (CMT4J), una enfermedad hereditaria recesiva que afecta a los nervios sensoriales y motores. Fisiológicamente, FIG4 regula los niveles celulares de fosfatidilinositol-3,5-bisfosato (PI(3,5)P2) mediante la eliminación de 5-fosfato para formar fosfatidilinositol-3-fosfato (PI(3)P). Los fosfoinosítidos son una clase de lípidos intracelulares que tienen un papel fundamental en diversos procesos celulares. PI(3)P se encuentra principalmente en el endosoma temprano, pero durante la maduración endosomal se convierte en PI(3,5)P2, y este último lípido se encuentra predominantemente en endosomas tardíos-lisosomas y compartimentos autofágicos.

Las variantes de *FIG4* fueron descritas por primera vez en pacientes con ELA por **Chow** y colegas, quienes identificaron dos mutaciones de truncamiento (p.R183X y p.Q403X), ambas localizadas en el dominio SAC y caracterizadas por la pérdida completa de la actividad de la fosfatasa; dos mutaciones en los sitios de empalme (P.Del23–55 y p.S424_K462); y seis mutaciones sin sentido (p.D53Y, p.D48G, p.R388G, p.I411V, p.Y647C y pI902T). Para comprender las consecuencias funcionales de las variantes sin sentido, cuatro de las seis variantes fueron introducidas en levaduras. La actividad de las proteínas mutantes p.D48G y p.I411V fue comparable a la de la proteína de tipo salvaje, pero las proteínas mutantes p.D53Y y p.R388G mostraron una función significativamente disminuida. Posteriormente, **Osmanovic** y sus colegas encontraron una mutación p.F254SfsX8 *FIG4* en dos individuos relacionados con fELA, que resultó en truncamiento de la proteína y pérdida del dominio catalítico, y cinco variantes deletéreas sin sentido (p.I41T, p.D307N, p.T540I, p.Y647C y p.S853L), que afectaron a varios aminoácidos conservados evolutivamente y, por lo tanto, probablemente afectaron la estructura y/o función de la proteína.

Los mecanismos moleculares subyacentes a la ELA tipo 11 asociada a *FIG4* aún no se han dilucidado y se necesita más investigación. Sin embargo, los estudios *in vivo* han demostrado que el knockdown de *FIG4* en levadura o ratones se asocia con una disminución paradójica en los niveles de PI(3,5) P2. Se cree que este hallazgo refleja la pérdida de estabilización de un complejo ternario formado por FIG4, la proteína de andamiaje Vac14 y PIKfyve, una quinasa que media la reacción inversa que conduce a la generación de PI(3,5)P2. De acuerdo con esta hipótesis, en levaduras que expresan una mutación p.I59T *FIG4*, equivalente a la mutación p.I41T asociada a CMT4J y ELA, la coinmunoprecipitación de Vac14 disminuyó significativamente. Uno de los hallazgos más consistentes en levaduras FIG4-nulas, moscas y ratones y fibroblastos de pacientes con CMT4J es la acumulación de vacuolas citoplasmáticas agrandadas, lo que sugiere una función evolutivamente conservada crucial de esta proteína y su complejo ternario. Además, se documentó un aumento de los niveles de p62 y proteína LC3-II tanto en neuronas como en astrocitos en el cerebro y la médula espinal de ratones FIG4-nulos (temblor pálido), lo que sugiere disfunción autofágica. Un modelo de Drosophila generado a través de la eliminación específica de neuronas de FIG4 mostró una reducción en la ramificación de las neuronas motoras, disminución de la actividad de escalada y movilidad, aumento del tamaño lisosomal y reducción de la vida útil.

En un modelo murino de CMT4J, el tratamiento con AAV9 portador de *FIG4* de tipo salvaje bajo el omnipresente promotor CBA con un potenciador de CMV mejoró notablemente el fenotipo. Los animales inyectados temprano en la vida (día postnatal 1 o 4) mostraron una mayor supervivencia, expresión cerebral y de la médula espinal de FIG4 comparable a los niveles en ratones de tipo salvaje, mejora del rendimiento muscular y reducción de la vacuolización. Aunque la traducibilidad de dicho tratamiento a los seres humanos aún no se ha investigado y los mecanismos subyacentes a la ELA asociada a la *FIG4* aún no se han dilucidado completamente, este resultado es alentador para la futura terapia genética para la ELA.

ANG

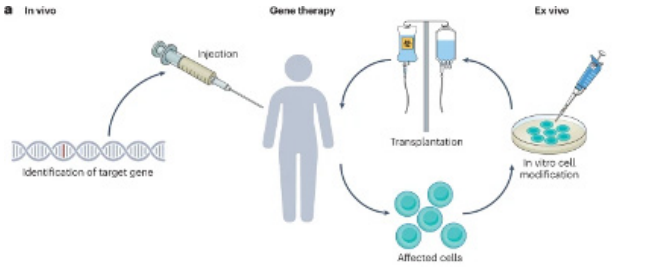
La angiogenina (ANG) es una ribonucleasa implicada en la neovascularización, la regulación inflamatoria y la respuesta al estrés. La evidencia sugiere que la patogénesis de la ELA asociada a ANG implica

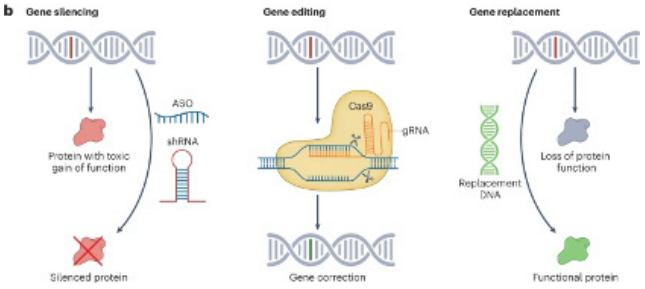
pérdida de la función proteica y haploinsuficiencia, y se ha informado que las variantes relacionadas con la ELA afectan la actividad de la ribonucleasa y/o la translocación nuclear, ambas funciones esenciales de ANG. En contraste con estos hallazgos, una mutación de ELA, p.R121H, se caracterizó por un aumento de la actividad de la ribonucleasa. Sin embargo, se demostró que las mutaciones *ANG* que condujeron a un aumento (p.R121H) o una disminución de la actividad ribonucleasa (p.C39W, p.H114R, p.K17I, p.P112L) afectan negativamente la supervivencia de las neuronas motoras y la extensión de la neurita. En estudios de dinámica molecular, varias variantes de ELA que causaron cambios conformacionales en el residuo catalítico H114 se asociaron con la pérdida de actividad de la ribonucleasa, mientras que las mutaciones que afectan el área de superficie accesible al solvente (residuos 31-33) dieron lugar a la pérdida de translocación nuclear de ANG.

El ANG ha sido propuesto como un factor neurotró–fico, ya que protege contra la excitotoxicidad y el estrés del retículo endoplásmico, ambos implicados en la fisiopatología de la ELA. Se encontró que el ANG de tipo salvaje era neuroprotector en neuronas motoras cultivadas en condiciones hipóxicas, ya que la supervivencia celular era comparable a la normoxia, mientras que las mutaciones *ANG* asociadas a ELA (p.Q12L o p.C39W) causaron apoptosis. En las células similares a las neuronas motoras NSC-34, la ANG de tipo salvaje fue protector y fue capaz de disminuir la muerte celular inducida por las condiciones de abstinencia sérica, pero no se observó tal protección en presencia de una proteína mutante asociada a ELA (p.K40I). Además, la expresión estable de variantes de ANG asociadas a ELA (p.C39W o p.K40I) en células de neuroblastoma SH-SY5Y causó una reducción en la formación de gránulos de estrés en respuesta al arsenito de sodio en comparación con las células que expresan *ANG* de tipo salvaje.

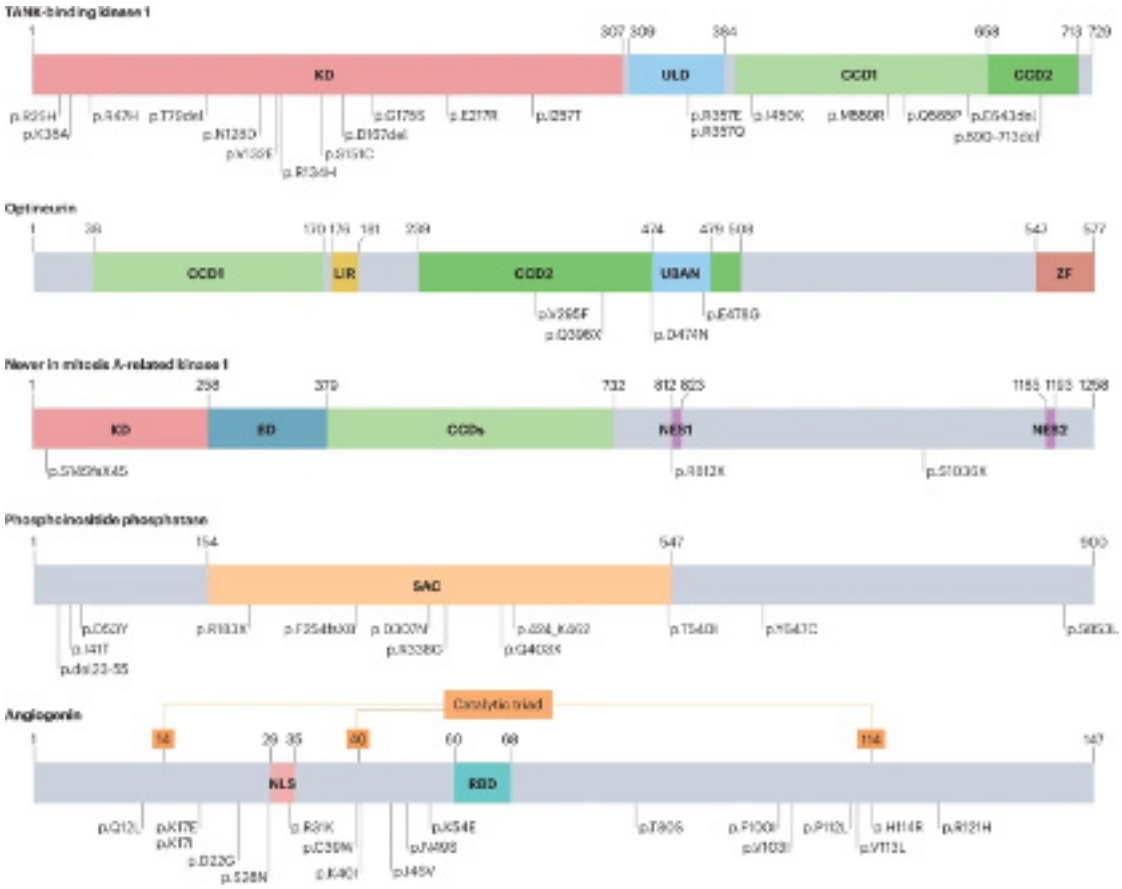
También se encontró que ANG tiene un papel neuroprotector crucial en los astrocitos. En un estudio *in vitro*, la ANG de tipo salvaje producido por las neuronas motoras fue internalizado por los astrocitos, y esta captación fue esencial para la protección de las neuronas motoras mediada por la glía contra los factores estresantes. La ANG de tipo salvaje, pero no la ANG que contiene una mutación asociada a la ELA (p.H114R, p.S28N o p.C39W), fue capaz de activar la vía citoprotectora NRF2 en astrocitos murinos. Las neuronas murinas expuestas a lesión oxidativa mostraron una mejor supervivencia si se cultivaron en medio condicionado a partir de astrocitos tratados con *ANG* de tipo salvaje pero no con *ANG* mutante asociado a ELA (p. H114R).

El tratamiento diario de ANG en ratones SOD1G93A, a partir de etapas presintomáticas o sintomáticas, se asoció con un aumento significativo de la supervivencia y retrasos en la disminución y denervación del peso muscular. Como resultado de las mutaciones LoF reportadas en la ELA, se ha propuesto un enfoque de terapia de reemplazo génico *ANG* para esta enfermedad. Un estudio publicado en 2020 mostró que la pérdida de actividad de ANG se asocia con una edad más temprana de inicio de la ELA, pero un aumento en la duración de la enfermedad, lo que sugiere que el reemplazo de *ANG* podría ser beneficioso en la eta–pa presintomática pero perjudicial después del inicio de la enfermedad. Se necesita más investigación para comprender este efecto paradójico y evaluar las posibles propiedades terapéuticas de ANG.





Estrategias de terapia genética.



Objetivos potenciales para las terapias de reemplazo génico para la ELA.

Giovannelli, I., Higginbottom, A., Kirby, J. et al. Prospects for gene replacement therapies in amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol 19, 39–52 (2023). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00751-5.

GENÉTICA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS Y EL SUEÑO EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD HUMANA

El sistema circadiano coordina los ritmos en fisiología y el comportamiento del ciclo de luz-oscuridad de 24 horas. Está compuesto por un marcapasos central en el núcleo supraquiasmático hipotalámico (SCN) y osciladores periféricos presentes en prácticamente todos los órganos y tejidos, desde el corazón hasta el hígado e incluso las células de la piel. Los ritmos circadianos en el SCN y los osciladores periféricos son impulsados por bucles de retroalimentación de transcripción-traducción autónomos de células, conocidos como reloj molecular. Mientras que el SCN está sincronizado con el ciclo día-noche principalmente por la luz, los osciladores periféricos están sincronizados tanto por señales como por comportamientos del SCN, como comer. Se sabe que la interacción de los procesos circadianos y homeostáticos reguladores del sueño controla el tiempo y la duración del sueño y la fisiología asociada, pero la base biológica y molecular de la necesidad, regulación y función del sueño en humanos no se comprende completamente. La interrupción de los ritmos circadianos y del sueño se asocia con amplias consecuencias negativas para la salud, incluidas las funciones cognitivas, metabólicas, cardiovasculares e inmunológicas, así como el estado de ánimo. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a las relaciones bidireccionales entre los trastornos del sueño o los trastornos circadianos y las afecciones comórbidas siguen siendo difíciles de alcanzar. Los conocimientos sobre los procesos moleculares fundamentales y los vínculos con otros sistemas de enfermedades provienen casi en su totalidad de estudios en organismos modelo, revisados recientemente tanto para el ritmo circadiano como para el sueño. Dado que los rasgos y trastornos circadianos y del sueño son moderadamente heredables, el descubrimiento genético humano ofrece una oportunidad complementaria para avanzar en nuestra comprensión molecular de la biología humana relevante y su aplicación clínica en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos circadianos y del sueño y las enfermedades crónicas relacionadas.

A pesar de la combinación de los ritmos circadianos y el sueño en las percepciones del público en general, los campos de investigación circadiano y del sueño han evolucionado principalmente por separado. Comenzando hace más de medio siglo, los descubrimientos genéticos básicos en biología circadiana en Drosophila y ratón ocurrieron rápidamente utilizando genética inversa y directa, como se reconoció con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2017. Por el contrario, los conocimientos genéticos sobre la regulación del sueño han surgido casi exclusivamente en la última década. Por el contrario, aunque la importancia clínica de los trastornos del sueño ha estado bien establecida durante más de un siglo, la de las interrupciones circadianas (más allá del impacto en el sueño) ha ganado un amplio reconocimiento solo recientemente, como lo indica el brote de "clínicas circadianas" en todo el mundo.

Aunque el desarrollo del modelo instrumental de dos procesos del sueño por **Alexander Borbely**

y sus colegas a principios de la década de 1980 formalizó el efecto del sistema circadiano en el sueño, solo recientemente ambos campos han comenzado a acercarse. Su convergencia se debe al reconocimiento de que los efectos del sistema de sincronización circadiana y el sueño interactúan en muchos más niveles de lo que se pensaba. Ejemplos de su naturaleza interconectada incluyen los efectos agudos del sueño de onda lenta sobre la actividad neuronal en el SCN; activación por el sueño de la señal ambiental más potente (es decir, luz) al sistema circadiano; el efecto del tiempo circadiano sobre el sueño REM; variación en el reloj del gen *PER3* en la regulación homeostática del sueño; y el impacto dramático que la privación del sueño tiene en la organización del ritmo circadiano, por nombrar algunos.

Genética de la fisiología circadiana y del sueño

Desentrañar los mecanismos genéticos sub–yacentes a la generación del ritmo circadiano ha sentado las bases para el desarrollo de fuertes herramientas experimentales con las que interrogar los mecanismos y las consecuencias de los ritmos circadianos y su interrupción. Los distintos genes del reloj central tienen un papel robusto en la determinación del período circadiano. Por el contrario, el número de genes que influyen en la regulación sueño-vigilia parece ser mayor, con una función menos definida y un impacto menor.

El éxito de la genética en el estudio de la biología circadiana se basa en una serie de ventajas: fenotipos clave que se pueden medir con alta precisión y estabilidad, como el período circadiano (duración del ciclo) y la fase; facilidad de evaluación en modelos animales, con registros de actividad en condiciones de oscuridad constante (en humanos, las evaluaciones del período requieren especialmente protocolos circadianos complejos y exigentes); un mecanismo que no requiere funciones complejas de redes neuronales u órganos, pero que es autónomo de la célula, lo que permite experimentos unicelulares (aunque existe claramente una complejidad adicional en el sistema multioscilador del organismo en su conjunto); y un mecanismo consistente de transcripción-traducción a través de filos y evolución.

Por el contrario, el sueño es un fenotipo multidimensional. Puede incluir, por ejemplo, la duración y el tiempo del sueño, pero también la potencia espectral de las señales del electroencefalógrafo (EEG) en bandas de frecuencia particulares, movimiento ocular rápido, atonía muscular y formas de onda complejas del EEG, como husos y complejos K). Se requiere la evaluación de múltiples señales fisiológicas (como la actividad cerebral, los movimientos oculares, el tono muscular y, dependiendo de los objetivos, otras señales que incluyen señales respiratorias y movimientos de las piernas) simultáneamente (por ejemplo, con la polisomnografía como la prueba de referencia en la evaluación del sueño). Además, para observar los comportamientos del sueño, el organismo debe tener mecanismos multicelulares complejos, y los comportamientos del sueño pueden reflejar diferentes definiciones fenotípicas dependiendo de la especie y la ontogenia (por ejemplo, la evaluación del sueño mediante EEG clásico no es posible en organismos que carecen de un sistema nervioso central).

Enfoques de fenotipado

Los fenotipos y trastornos circadianos se analizan mediante autoinformes, cuestionarios y diarios, se aproximan objetivamente o se estiman utilizando dispositivos portátiles (por ejemplo, acelerómetros de muñeca), melatonina o perfiles de temperatura corporal en condiciones controladas, biomarcadores ómicos basados en la sangre, como predicciones de tiempo circadiano interno basadas en transcriptoma de monocitos y cultivo celular humano primario, o mediante diagnóstico médico y fenotipos derivados de registros electrónicos de salud. Sin embargo, el enmascaramiento es un concepto importante en las evaluaciones circadianas, donde un factor ambiental o conductual influye agudamente en una medida biológica destinada a evaluar el control circadiano y, por lo tanto, oscurece o confunde esta medida circadiana y la hace inválida o imprecisa. Por ejemplo, la luz tiene un efecto enmascarante sobre la liberación de melatonina, lo que resulta en una supresión aguda de las concentraciones de melatonina (por ejemplo, como se evalúa en sangre, saliva u orina). Como otro ejemplo, los efectos directos del sueño, la alimentación y la actividad física sobre la temperatura corporal oscurecen la capacidad de medir la fase circadiana basada en esta medida si estos factores no están estrictamente controlados. Este concepto se aplica a prácticamente todas las medidas que se pueden utilizar para la evaluación de la fase circadiana, aunque la sensibilidad de la medida a los efectos de enmascaramiento depende de la medida utilizada. Por ejemplo, aunque el aumento de las concentraciones de melatonina puede evaluarse

con relativa precisión simplemente asegurando condiciones de luz tenue, la mayoría de las otras medidas están más severamente enmascaradas por los ciclos de sueño-vigilia, descanso-actividad, postural y/o ayuno-alimentación.

Los patrones normales de sueño y los trastornos del sueño también se evalúan mediante cuestionarios autoinformados, diarios de sueño, dispositivos portátiles como acelerómetros y polisomnografía móvil, y la polisomnografía.

Para los estudios genéticos, una consideración importante es la compensación entre fenotipos derivados del autoinforme, de mediciones objetivas y de registros electrónicos de salud, particularmente a la luz del aumento de los dispositivos portátiles, que permiten un fenotipado en tiempo real que es cada vez más escalable. Todavía hay mucho que aprender sobre la heterogeneidad de los fenotipos y la validez de las medidas de resultado más crudas o los códigos de diagnóstico en relación con los fenotipos estándar. De hecho, la comparación de la genética de diferentes medidas de sueño y ritmos circadianos puede servir como un enfoque para determinar si se están midiendo fenotipos comparables o diversos.

Fenotipos circadianos y del sueño

Los factores relacionados con el ritmo circadiano y asociados con el sueño, como el cronotipo (por ejemplo, la mañana o la noche), el horario del sueño, la duración del sueño y la calidad del sueño son rasgos cuantitativos que varían entre los individuos de la población general. Los estudios de gemelos y familias sugieren un componente genético sustancial, con heredabilidad estimada en 10-45% para los comportamientos autoinformados y hasta 96% para las características de la arquitectura del sueño medidas por EEG. Aunque los determinantes moleculares han sido poco conocidos, tanto los estudios de secuenciación familiar como los GWAS a gran escala han comenzado a identificar *loci* genéticos para los comportamientos circadianos y del sueño, aunque los tamaños de muestra en la acelerometría GWAS todavía están rezagados con respecto a los rasgos autoinformados, lo que lleva a diferencias en el poder estadístico. En el futuro, ampliar los estudios con rasgos de sueño medidos objetivamente junto con información genética conducirá a un aumento de los conocimientos biológicos.

Cronotipo y tiempo de sueño

Estudios genéticos en organismos modelo han establecido que los ritmos circadianos son generados por un mecanismo de reloj molecular autónomo celular que comprende bucles de retroalimentación transcripcional-traslacional. El cronotipo, o prefe–rencia diurna por el comportamiento matutino o vespertino, varía en la población como rasgo cuantitativo y está en parte impulsado por la variación en la detección del entorno, el período circadiano o los procesos homeostáticos del sueño. La identificación de mutaciones del gen del reloj en familias con un tiempo de sueño extremadamente avanzado o retrasado demostró la conservación entre especies del mecanismo del reloj para influir en el comportamiento humano diario. Además, el modelado de estas mutaciones humanas naturales en ratones condujo a conocimientos mecanicistas sobre la regulación del reloj por fosforilación y mecanismos de degradación de proteínas. Este enfoque de descubrimiento de genes basado en la familia ha tenido éxito en la identificación y caracterización de mutaciones del gen del reloj humano que contribuyen a los trastornos del ritmo circadiano mendeliano que avanzan o retrasan la fase circadiana.

Los estudios de asociación de genes candidatos para el cronotipo que se centraron en los genes del reloj central identificaron variantes codificantes comunes en PER, lo que sugiere una base genética para el cronotipo humano. Los recientes GWAS a gran escala que utilizan la preferencia diurna autoinformada en el Biobanco del Reino Unido y las cohortes 23andMe han encontrado más de 350 *loci* genéticos que superan la importancia de todo el genoma, que comprende genes enriquecidos en ritmo circadiano, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), vías de señalización de glutamato e insulina, y aquellos expresados en la retina, el cerebro posterior, el hipotálamo y la glándula pituitaria. Las variantes implican regiones en los genes del reloj (*PER1, PER2, PER3, CRY1* y A*RNTL*), genes retinianos e hipotalámicos que pueden reflejar entradas al reloj o integración en el SCN (por ejemplo, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) VIP y sin sentido en *RGS16* y *PATJ*) y aquellos involucrados en procesos de sueño-vigilia, por ejemplo, un SNP sin sentido en el gen del receptor de orexina *HCRTR2* (también conocido como *OXR2*). Sin embargo, los mecanismos moleculares específicos, los tipos de células y los tipos de tejidos que vinculan el genotipo con el fenotipo aún no se han dilucidado experimentalmente.

Los GWAS a gran escala del tiempo de actividad máxima o más baja y el punto medio del sueño utilizando medidas de acelerometría de 7 días muestran una fuerte asociación del cronotipo con estimaciones objetivas del tiempo de sueño y actividad, pero no miden objetivamente la duración o calidad del sueño. Sin embargo, la ausencia de diarios de sueño concurrentes en los conjuntos de datos actuales de acelerometría de muñeca a gran escala limita la medición precisa del inicio o la compensación del sueño. GWAS de amplitud circadiana relativa derivada de ritmos diarios de descanso-actividad en el Biobanco del Reino Unido identificó dos asociaciones en las regiones de los genes *NFASC* y *SLC25A17*, con vínculos genéticos con la inestabilidad del estado de ánimo.

Algunos estudios han examinado los efectos mecanicistas o fisiológicos de las variantes genéticas recién descubiertas. Se encontró que los portadores de una variante sin sentido *PER2* que confiere vesperinidad tenían un período circadiano más largo, o duración del ciclo circadiano, según lo medido en experimentos de laboratorio altamente controlados. La investigación de la regulación sueño-vigilia en el pez cebra y la integración con la evidencia genética humana para los rasgos del sueño mostraron que la señalización del EGFR y sus vías tienen un papel central y conservado en la regulación del sueño. Un GWAS de la función del ritmo circadiano celular medido a través de la expresión génica circadiana en fibroblastos de sangre de cordón umbilical cultivados identificó el catabolismo proteico y el señalosoma COP9 (que estabiliza la proteína circadiana esencial BMAL1) como esenciales para la variación circadiana humana. Estos estudios destacan que las diferencias interindividuales en el tiempo circadiano son parcialmente innatas y apuntan hacia el reloj molecular central como una vía mecanicista.

Duración y calidad del sueño

Los primeros estudios genéticos humanos de la duración del sueño se dirigieron a condiciones monogénicas como el sueño corto natural familiar raro (FNSS), donde los miembros de la familia afectados exhiben regularmente un sueño inusualmente corto sin consecuencias adversas aparentes. La ligación y la secuenciación de genes candidatos pusieron de relieve una rara mutación sin sentido en *DEC2*, un regulador tanto del reloj molecular como de la señalización de orexina. Posteriormente, se encontró que otras mutaciones sin sentido de *DEC2* estaban asociadas con sueño corto y mayor resistencia a la privación del sueño, confirmando un papel importante para este gen en el sueño humano. La secuenciación del exoma en familias con sueño corto natural con herencia mendeliana identificó mutaciones en *GRM1*, *ADRB1* y *NPSR* que condujeron a un aumento de la actividad neuronal y un sueño más corto cuando se modelaron en ratones. Estos estudios sugieren que el aumento de la excitabilidad celular cerebral global o local puede ser un mecanismo para el sueño corto natural. Este seguimiento experimental ha sido crítico para establecer la significación funcional. Estos estudios se han complementado con recientes GWAS de duración del sueño habitual autoinformado, somnolencia diurna y frecuencia de siestas diurnas en adultos. La asociación más fuerte y reproducible para la duración del sueño ha sido en el *locus PAX8 –PAX8* codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo, particularmente del riñón y la glándula tiroides– con un tamaño del efecto estimado en 2.44 minutos por alelo para la duración del sueño autoinformado y 3.24 minutos por alelo estimado por el objetivo de monitorización de la actividad de 7 días. Los genes en los *loci* de duración del sueño autoinformados están enriquecidos en vías neuronales que incluyen el desarrollo del cuerpo estriado y subpalio, la respuesta mecanosensorial, la unión a la dopamina, la neurotransmisión sináptica y la plasticidad.

Los GWAS de somnolencia diurna y siestas autoinformadas, que reflejan déficits en la calidad y cantidad del sueño, vías de excitación o preferencias naturales, han identificado 42 y 123 *loci*, respectivamente. Como la somnolencia diurna y las siestas frecuentes pueden ser el resultado de un sueño insuficiente, trastornos del sueño subyacentes o variaciones genéticas en el sueño/vigilia o procesos reguladores circadianos, un mapeo de rasgos cruzados y un enfoque de agrupamiento pueden resultar particularmente útiles para definir distintos mecanismos biológicos contribuyentes, como para otros rasgos complejos. De hecho, la agrupación de *loci* genéticos que conducen a la somnolencia diurna basada en su asociación con otras medidas subjetivas y objetivas del sueño identificó dos mecanismos genéticos distintos de somnolencia diurna que reflejan una mayor propensión al sueño (sueño más largo y más consolidado) o una mayor fragmentación del sueño. GWAS de medidas objetivas de calidad del sueño, como la eficiencia del sueño y el número de episodios de sueño de la actigrafía, encontró enriquecimiento para los genes de procesamiento de serotonina. En general, las

arquitecturas genéticas de los rasgos de tiempo de sueño y el cronotipo difieren sustancialmente de la de los rasgos de calidad y cantidad del sueño, como lo demuestra la baja correlación genética (rg) a nivel de todo el genoma (por ejemplo, rg=–0.06 entre la mañana y la duración del sueño). Sin embargo, varias variantes genéticas están asociadas con múltiples fenotipos de tiempo, duración y calidad del sueño, lo que sugiere un papel fundamental en la regulación del sueño con múltiples efectos fenotípicos. Por ejemplo, una variante sin sentido en el receptor de orexina 2 (*HCRTR2*), un gen implicado en la regulación del sueño REM y la narcolepsia y un objetivo farmacológico conocido para el insomnio, aumenta la somnolencia diurna y se asocia con una mayor frecuencia de siestas, un horario de sueño más temprano y un cronotipo matutino.

En resumen, los GWAS en adultos han implicado muchas regiones genómicas de asociación con efectos individuales muy pequeños, sugiriendo que los comportamientos circadianos y del sueño en adultos reflejan múltiples procesos subyacentes y son altamente poligénicos, con variantes genéticas comunes individuales que confieren pequeños efectos, como se ha observado para otros rasgos complejos y enfermedades. Estos hallazgos en humanos también son consistentes con la poligenicidad de los fenotipos y comportamientos del sueño en ratones y en moscas. Dado que los ritmos circadianos y el comportamiento del sueño cambian drásticamente a lo largo de la vida, se necesitan estudios genéticos en niños y adolescentes, en la pubertad y la menopausia, y en los ancianos. El mayor estudio genético de la duración del sueño en niños sugiere que hay poca superposición genética con la duración del sueño adulto, pero no se han reportado hallazgos genéticos robustos. Por el contrario, una puntuación poligénica de 351 *loci* de preferencia matutina de adultos predijo la mañana y el tiempo de sueño más temprano en adolescentes.

Trastornos circadianos y del sueño

Los trastornos circadianos y del sueño pueden afectar la calidad, el momento y la cantidad de sueño y provocar un deterioro diurno. El ritmo circadiano y los trastornos del sueño pueden clasificarse en disomnias y parasomnias, con disomnias caracterizadas por problemas para conciliar el sueño o permanecer dormido, a menudo asociadas a somnolencia diurna excesiva (también conocida como hipersomnolencia) y parasomnias caracterizadas por actividades anormales durante el sueño. Los descubrimientos genéticos para los trastornos circadianos y del sueño hasta ahora ilustran su compleja arquitectura genética y naturaleza integral.

Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia

Los trastornos extremos del ritmo circadiano, llamados colectivamente trastornos de la fase de sueño-vigilia del ritmo circadiano (SWPD), incluyen trastornos con ritmos circadianos atípicos biológicos y ambientales, incluidos ritmos circadianos irregulares, trastorno del ritmo sueño-vigilia no de 24 horas (no arrastrado), que se asocia con mayor frecuencia con ceguera, tiempo de sueño muy avanzado (SWPD avanzado) y tiempo de sueño muy retrasado (SWPD retrasado). De estos, el SWPD avanzado, tal como lo definen los criterios de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD), es prevalente en hasta el 0.21% de la población y el SWPD tardío se informa en aproximadamente el 3%, con subtipos circadianos y no circadianos. Se han identificado formas mendelianas de SWPD avanzado y SWPD retardado, y los estudios de ligamiento o secuenciación han implicado variantes raras en los genes *PER2, PER3, CRY1, CRY2, CSNK1D* y *TIMELESS*, confirmando la implicación de genes del reloj molecular previamente identificados en estudios de organismos modelo. Las variantes se han relacionado funcionalmente con cambios fisiológicos en la duración del ciclo del ritmo circadiano (período) o arrastre a la luz, así como cambios moleculares en la fosforilación en ratones, lo que demuestra el poder del descubrimiento de genes humanos seguido de estudios funcionales y mecanicistas en modelos animales. Sin embargo, hasta ahora sólo se ha estudiado un número limitado de familias con trastornos circadianos. Al diseñar futuros estudios basados en la familia, es importante informar que un nuevo gen se implicará con confianza solo cuando aparezcan variantes en el mismo gen en múltiples individuos afectados no relacionados (dos o más familias), y también informar evidencia estadística de segregación. Además, las variantes implicadas pueden no ser completamente penetrantes, y para las variantes circadianas, los efectos pueden estar enmascarados por factores ambientales, por lo que los estudios de recuerdo por genotipo con fenotipado más profundo en condiciones controladas también pueden ser importantes para revelar la biología humana relevante. En particular, algunas formas circadianas de SWPD avanzado y SWPD retardado probablemente representan extremos al final de

la distribución del cronotipo; por ejemplo, las variantes raras (frecuencia alélica menor= 0.4%) en *PER3* contribuyen tanto a la preferencia diurna como se asocian con SWPD avanzado clínicamente definido y SWPD retardado.

Narcolepsia

La narcolepsia es una disomnia rara de inicio en adolescentes que afecta el ciclo sueño-vigilia, caracterizada por una intensa necesidad de dormir en momentos inusuales, alucinaciones vívidas por la noche y desregulación del sueño REM. La narcolepsia también puede ocurrir con cataplejía, un colapso físico ante un fuerte estímulo emocional (tipo 1) o sin cataplejía (tipo 2) y afecta aproximadamente a 1 de cada 2000 personas. Aunque la narcolepsia es mayormente esporádica, existe un enriquecimiento familiar, con un riesgo 20-40 veces mayor en comparación con la población general. A través de estudios genéticos humanos de casos narcolépticos llegó la primera evidencia innovadora de que la narcolepsia es un trastorno autoinmune, con un sorprendente enriquecimiento de un serotipo específico de antígeno HLA en los casos. Estos estudios se complementaron con estudios genéticos caninos de narcolepsia mapeando el defecto genético al gen del receptor de orexina tipo 2 (*HCRTR2*), señalando el sistema orexina/hipocretina como específicamente afectado por este trastorno autoinmune. Una reacción autoinmune a la orexina y un mimetismo molecular a la influenza en la narcolepsia tipo 1 resultan en la pérdida selectiva de neuronas en el hipotálamo lateral que producen orexina. GWAS y estudios raros de secuenciación del exoma de variantes han identificado 8 regiones del genoma y 3 genes asociados con la narcolepsia tipo 1, además de 9 serotipos HLA, con la mayoría de los *loci* y genes que apoyan la inflamación y las hipótesis autoinmunes. Casi todos los pacientes con narcolepsia tipo 1 portan *HLA-DQB1*0602* en al menos un cromosoma, pero este alelo también es relativamente común, lo que demuestra que no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, la prueba del serotipo *HLA-DQB1*0602* puede ser ventajosa en el diagnóstico de narcolepsia. Se ha demostrado la interacción entre la genética y el medio ambiente, ya que las infecciones y otros desencadenantes ambientales interactúan con un fondo inmune susceptible. El estudio de la narcolepsia ha llevado a una comprensión de la parte crítica que desempeña el sistema de orexina en el sueño y la vigilia y los fundamentos autoinmunes de la narcolepsia.

Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es una disomnia y un trastorno neurológico que afecta al 5-15% de la población adulta, caracterizado por una necesidad de mover las piernas que empeora por la noche, interrumpe el sueño y mejora al caminar o estirarse. Hay un fuerte componente genético en el SPI, con el 60% de los casos que han afectado a familiares, con el inicio familiar del SPI típicamente antes de los 45 años. La deficiencia de hierro regional del cerebro ha sido implicada en la fisiopatología del SPI por estudios post-mortem, de neuroimagen y del líquido cefalorraquídeo, y la disfunción de la dopamina está implicada debido a la eficacia clínica de los agonistas dopaminérgicos. Los factores genéticos identificados hasta la fecha explican alrededor del 12% de la varianza observada de la enfermedad; a través de GWAS, ahora hay 19 *loci* asociados con SPI, con otros seis implicados a través de un estudio de asociación de todo el transcriptoma. Los hallazgos de estos estudios genéticos, revisados recientemente, y los estudios de seguimiento funcional en peces cebra y ratones implican vías de desarrollo neuronal en la fisiopatología del SPI y subrayan aún más la importancia del metabolismo del hierro y la homeostasis y la disfunción de la dopamina en el SPI. Las señales de plomo implican a los genes *MEIS1*, involucrados en la neurogénesis y la especificación neuronal; *BTBD9*, importante en la metamorfosis y la formación de patrones de extremidades en Drosophila y relacionado tanto con los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño como con la deficiencia de hierro; y *SKOR1*, un regulador del destino celular de las interneuronas del asta dorsal de la médula espinal que transmiten el dolor y el tacto, y un represor de genes enriquecidos en procesos de neurodesarrollo. Estas observaciones se vinculan con estudios neurofisiológicos previos que han descrito cambios en las redes sensoriomotoras y aumento de la excitabilidad en las neuronas corticales, particularmente en la corteza motora, y que identificaron receptores opioides en la patogénesis del SPI.

Trastornos respiratorios del sueño

Los trastornos respiratorios del sueño abarcan un espectro de trastornos que incluyen apnea central del sueño, hipoventilación relacionada con el sueño y apnea obstructiva del sueño (AOS), esta última caracterizada por episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores

(apneas e hipopneas). La AOS, el más prevalente de estos trastornos, se encuentra en más del 15% de los adultos, con mayor prevalencia asociada con la edad avanzada, el sexo masculino y los ancestros asiáticos o hispanos. La respiración obstruida causa hipoxemia intermitente, fragmentación del sueño y oleadas del sistema nervioso simpático, lo que aumenta el riesgo de una amplia variedad de problemas de salud crónicos.

Los estudios genéticos han examinado la AOS utilizando múltiples índices: ronquidos autoinformados (un síntoma distintivo), códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena y Décima Revisiones (ICD) para el diagnóstico de AOS a partir de registros electrónicos de salud y medidas cuantitativas de estudios de sueño nocturno, incluido el Índice de apnea hipopnea (IAH), la duración de los eventos respiratorios y los niveles y patrones de saturación de oxígeno. Se estima que la heredabilidad del IAH varía del 6% al 30%, mientras que la heredabilidad de la duración de los eventos respiratorios es tan alta como 60%. La obesidad se asocia con una prevalencia de AOS de dos a seis veces mayor, y la AOS y la obesidad tienen una alta correlación genética. El ajuste de las asociaciones genéticas de AOS para la obesidad generalmente ha disminuido la magnitud de las señales en las vías de obesidad, aunque las señales a menudo se han vuelto más fuertes en las vías asociadas con trastornos respiratorios, inflamatorios y neurológicos. Estudios recientes a gran escala dentro de biobancos de ronquidos u OSA codificados por ICD han identificado asociaciones genéticas para individuos con ascendencia europea, con estudios de cohortes de múltiples ancestros más pequeños que aprovechan la mezcla (por ejemplo, identificando señales FECH) o vinculación para mejorar la potencia, incluidas las asociaciones de variantes raras (por ejemplo, *CAV1* y *DLC1*). Estos últimos estudios han dirigido la investigación de la AOS a vías que modulan la inflamación, el metabolismo del hierro y los esteroides, la función pulmonar y las respuestas a la hipoxia, que se encuentran en las primeras etapas. Las asociaciones genéticas de la apnea del sueño son heterogéneas, con ancestros específicos, algunas específicas de la etapa (por ejemplo, sueño REM *versus* no REM) y algunas específicas del sexo (por ejemplo, *RAI1* en hombres), lo que indica el valor de emplear enfoques de análisis transancestrales, específicos de la etapa y estratificados por sexo para fenotipos complejos como la AOS, así como otros rasgos circadianos y del sueño.

Insomnio

El insomnio se caracteriza por dificultades crónicas para conciliar el sueño y/o mantener el sueño con deterioro diurno asociado. El trastorno de insomnio, definido como insomnio significativo al menos tres noches a la semana durante al menos tres meses, se observa en aproximadamente el 10% de la población y está relacionado con resultados adversos para la salud a largo plazo, mientras que los síntomas ocasionales de insomnio se observan en aproximadamente el 30% de la población. Los primeros estudios sobre la heredabilidad del insomnio provienen principalmente de estudios gemelos (heredabilidad del 22% al 59% en adultos, del 14% al 71% en niños), con un estudio longitudinal de gemelos que demuestra estabilidad en el tiempo y heredabilidad diferencial por sexo (alrededor del 59% en mujeres y alrededor del 38% en hombres. Los estudios de genes candidatos y los pequeños GWAS tempranos allanaron el camino para estudios a gran escala de la genética del insomnio al combinar cuestionarios validados de síntomas de insomnio y fenotipos medidos por actigrafía con datos genéticos. Los GWAS a gran escala basados en cuestionarios que evalúan los síntomas del insomnio, el autoinforme del diagnóstico médico y el uso de ayudas para dormir recetadas han identificado muchos *loci* (554 *loci* de riesgo a partir de la preimpresión GWAS más reciente; 202 *loci* publicados a partir del meta-análisis de 23andMe y UK Biobank) que implican axones, estriado, neuronas espinosas medianas y el hipotálamo en la fisiopatología del insomnio. Estos estudios estiman que la heredabilidad basada en SNPs es de alrededor del 8% y sugieren una arquitectura altamente poligénica, pero hasta ahora se han implicado pocos genes específicos. GWAS de insomnio identificaron asociaciones con los *loci* del SPI, con análisis de seguimiento que apuntan a casos de SPI no diagnosticados que informan síntomas de insomnio. Es importante destacar que las asociaciones genéticas con el insomnio son sólidas incluso cuando se consideran varios posibles factores de confusión, como el consumo de cafeína, el estado socioeconómico y las comorbilidades existentes. Las puntuaciones de riesgo poligénico para el insomnio se asocian con el trastorno de insomnio diagnosticado por el médico o diagnosticado por la CIE-10 en cohortes más pequeñas, pero todavía faltan GWAS a gran escala del trastorno de insomnio diagnosticado por el médico. Recientemente se han reportado revisiones exhaustivas de la genética del insomnio y los trastornos del sueño en niños.

Lecciones aprendidas de los trastornos

Los estudios GWAS de fenotipos circadianos y del sueño destacan lecciones importantes. El primero es el desafío de la heterogeneidad y la clasificación errónea. Por ejemplo, GWAS de síntomas de insomnio revelaron asociaciones con variantes genéticas validadas para RLS, y análisis posteriores demostraron que esta asociación se debe probablemente a la inclusión de individuos con SPI que informaron síntomas de insomnio. El insomnio, particularmente el insomnio ocasional, probablemente no sea una condición singular, sino un grupo de síntomas con una variedad de causas subyacentes. Los estudios genéticos futuros deben diseccionar esta heterogeneidad. Otra lección es la importancia de las definiciones de fenotipo, ya que las definiciones de fenotipo van desde los síntomas y la calidad subjetiva y objetiva del sueño, hasta el diagnóstico de trastornos clínicos. La escalabilidad de los fenotipos basados en cuestionarios y los códigos ICD ha permitido aumentar el tamaño de la muestra y el poder genético para detectar asociaciones, pero la especificidad clínica será necesaria para comprender la especificidad molecular y ampliar la utilidad de los hallazgos genéticos para la predicción y la prevención. Por ejemplo, en el último meta-análisis de la genética del insomnio, a pesar de un aumento del tamaño de la muestra, los *loci* genéticos recién descubiertos explican menos de la variación que un estudio anterior, tal vez debido a un fenotipado y características más pobres de los individuos adicionales muestreados (r2= 2.0% en el estudio más grande de 2.3 millones *versus* r2= 2.6% en el estudio de 2019 de 1.3 millones). Por lo tanto, existe la necesidad de instrumentos fenotípicos estandarizados y fáciles de usar. Los instrumentos fenotípicos evaluados a escala avanzarán en el descubrimiento de genes a partir de cohortes a gran escala, y el fenotipado preciso y detallado en cohortes más pequeñas y bien diseñadas permitirá la caracterización de genes.

Información genética para la terapia

Tanto en el campo de los ritmos circadianos como en el del sueño, hay mucha necesidad de nuevas terapias y personalización. Particularmente en la terapéutica del sueño, los tratamientos farmacológicos a menudo están dirigidos a los síntomas en lugar de las causas subyacentes. Los estudios genéticos humanos de los ritmos circadianos y el sueño abren la puerta a posibles nuevos objetivos para el desarrollo de fármacos, así como a la adaptación de la terapéutica actual. Los estudios genéticos también tienen la capacidad única de identificar objetivos farmacológicos en vías causales.

En la narcolepsia tipo 1, el desarrollo activo de fármacos está cambiando a terapias basadas en mecanismos, incluida la orientación de los sistemas inmunitario y orexina. El tratamiento actual de la narcolepsia tipo 1 consiste principalmente en psicoestimulantes para la somnolencia diurna excesiva y oxibato de sodio o antidepresivos para la cataplejía y la desregulación del sueño REM. En desarrollo están los agonistas que actúan en el receptor de orexina-2 y la terapia de reemplazo de orexina a través de catéter intratecal implantado o administración intranasal. Además, dado que los antecedentes genéticos de más del 98% de todos los pacientes con narcolepsia tipo 1 (frente al 25% de los controles) portan el alelo *HLA* clase II *HLA-DQB1*0602*, se están investigando terapias basadas en el sistema inmunitario para el tratamiento de las personas en riesgo de desarrollar narcolepsia y prevenir la destrucción de las neuronas de orexina, con una búsqueda activa de biomarcadores fiables. Además de los tratamientos farmacológicos, la revelación genética de los mecanismos de la narcolepsia tipo 1 ha llevado tanto a métodos de diagnóstico inmunodirigidos como a la terapia de reemplazo de células madre para las neuronas orexina.

Vínculos genéticos con otras enfermedades complejas

A lo largo de los años, muchos estudios epide–miológicos y experimentales han relacionado los rasgos y trastornos circadianos y del sueño con facetas de la salud y la enfermedad humanas, incluidos los trastornos cardiometabólicos y psiquiátricos, pero no está claro hasta qué punto el sueño y los trastornos circadianos son marcadores, consecuencias y/o causales en la patología de la enfermedad. La genética humana podría desempeñar un papel importante en la resolución de la direccionalidad de las asociaciones. Este trabajo es crucial para demostrar el papel central de los ritmos circadianos y el sueño en la salud humana y argumentar a favor de la inclusión de la salud circadiana y del sueño como un componente central de la atención médica preventiva y diagnóstica. Los recientes GWAS circadianos y del sueño han permitido tanto el estudio de las relaciones genéticas con la salud y la enfermedad como la interrogación causal de esas conexiones genéticas.

Arquitectura genética compartida

El examen de los patrones de correlaciones genéticas o influencias genéticas compartidas están comenzando a proporcionar información sobre las relaciones entre los rasgos circadianos o del sueño y cardiometabólicos y psiquiátricos. Por ejemplo, las correlaciones genéticas entre el insomnio y los trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión son mayores que entre el insomnio y la mayoría de los otros rasgos del sueño, lo que sugiere que la etiología del insomnio comparte procesos biológicos más con los trastornos psiquiátricos que con los procesos reguladores del sueño-vigilia. Además, el intercambio genético con diferentes fenotipos del sueño difiere entre los trastornos, lo que sugiere que las enfermedades pueden distinguirse por distintos patrones de interrupción del sueño.

Evidencia genética de causalidad

La aleatorización mendeliana es un método genético que utiliza variantes genéticas humanas asociadas con un factor de riesgo como experimentos naturales para probar si el factor de riesgo puede reflejar una causa de la enfermedad, reduciendo así las influencias de los factores de confusión y la causalidad inversa que son limitaciones de otros enfoques epidemiológicos en humanos. Por ejemplo, en el campo de la biología de lípidos y colesterol, la aleatorización mendeliana ayudó a eliminar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad de la vía causal para el ataque cardíaco, permitiendo la redirección de dianas farmacológicas. Para los ritmos circadianos, estudios epidemiológicos prospectivos observacionales previos han relacionado el cronotipo con la depresión, reportando efectos en ambas direcciones: depresión temprana asociada con el aumento de la preferencia nocturna en la juventud y cronotipo asociado con depresión incidente en mujeres jóvenes y adultas. Los resultados de la aleatorización mendeliana de varios estudios confirman un efecto causal de la "intervención de por vida" de la variación genética para el cronotipo matutino como protector para los trastornos psiquiátricos, especialmente el trastorno depresivo mayor. Un reciente ensayo controlado aleatorio que se centró en el horario del sueño, el horario de las comidas, la exposición a la luz, la ingesta de cafeína, el comportamiento de siesta y el comportamiento de ejercicio proporcionó evidencia de la viabilidad de las intervenciones para producir cambios clínicamente relevantes en los ritmos circadianos. En estudios recientes sobre insomnio y sueño corto, se demostró una relación causal con la enfermedad arterial coronaria y el infarto de miocardio, apoyando aún más numerosos estudios observacionales que relacionan el insomnio con resultados cardíacos. Esta conexión ha enfatizado la necesidad de ensayos controlados aleatorios del tratamiento de la interrupción del sueño como terapia preventiva para la enfermedad cardíaca y la defensa para reducir las disparidades de salud en torno a la interrupción del sueño. Estos dos ejemplos son un caso sólido para el uso de la genética humana para comprender las vías causales de los ritmos circadianos y el sueño en la salud y la enfermedad. Se ha encontrado que los modelos de ratón con mutaciones naturales o knockout en los genes del reloj tienen trastornos metabólicos como obesidad y diabetes mellitus tipo 2, infertilidad, aumento del desarrollo tumoral en respuesta al estrés, envejecimiento prematuro, deterioro cognitivo, memoria o fenotipos del estado de ánimo, lo que sugiere que los genes del reloj tienen un papel clave en la enfermedad. Cómo estos vínculos causales se traducen en humanos sigue siendo una pregunta importante para responder. Los estudios genéticos también apoyan los vínculos causales bidireccionales entre los trastornos del sueño y las enfermedades, como el insomnio y la depresión, en consonancia con los modelos que sugieren que los trastornos del sueño contribuyen a una exacerbación en espiral de la enfermedad.

Marcadores de degeneración del trastorno del sueño

Los estudios genéticos sugieren que algunos trastornos del sueño pueden ser marcadores tempranos de patología progresiva de enferme–dades neurodegenerativas. El trastorno de conducta REM (RBD) es una parasomnia rara, que afecta al 0.3-1.1% de los adultos, en la que las personas actúan sus sueños y carecen de atonía durante el sueño REM, lo que puede reflejar una sinucleinopatía neurodegenerativa prodrómica. De hecho, más del 90% de los pacientes con RBD progresan a la enfermedad de Parkinson u otras demencias dentro de los 15 años posteriores al diagnóstico. En general, la caracterización genética sugiere que la enfermedad de Parkinson asociada a RBD es un subtipo de la enfermedad de Parkinson, con contribuciones de algunos alelos predisponentes a la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, en *GBA*, pero no de otros, por ejemplo, en *LRRK2*. Una comprensión más profunda de la arquitectura genética de RBD y el descubrimiento

de modificadores genéticos de la tasa de progresión de RBD a enfermedad neurodegenerativa, tendrá valor clínico para el diagnóstico, manejo y tratamiento de precisión. Aunque la disfunción circadiana y del sueño está presente en pacientes con enfermedad de Parkinson, los mecanismos genéticos subyacentes y los vínculos con RBD siguen siendo desconocidos. Además, estudios recientes sugieren que la responsabilidad genética de la enfermedad de Alzheimer puede predecir el sueño corto, lo que respalda la investigación de las oscilaciones del sueño como un marcador temprano. Del mismo modo, el insomnio familiar fatal es una enfermedad neurodegenerativa progresiva causada por mutaciones dominantes en la proteína priónica PRNP que se presenta con trastornos del sueño e insomnio (que empeoran progresivamente a medida que las proteínas priónicas tóxicas se acumulan en el cerebro).

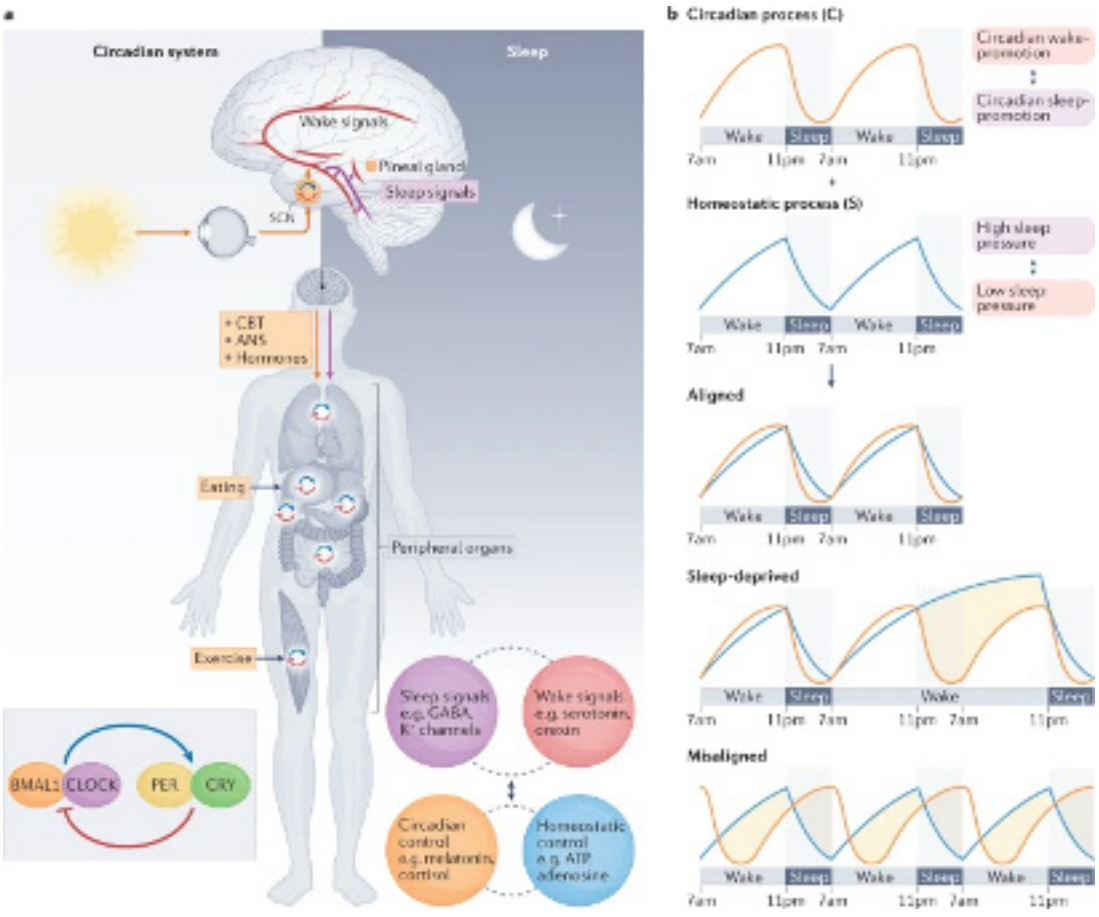
El comportamiento circadiano y del sueño como modificador

La alteración circadiana y del sueño son factores de riesgo modificables conocidos para muchas enfermedades comunes y complejas. Dada su creciente prevalencia en la sociedad moderna, una pregunta importante es si los comportamientos circadianos y del sueño modifican el riesgo genético de otras enfermedades. Si bien son muy relevantes, están surgiendo estudios centrados en el comportamiento circadiano o del sueño como modificadores del riesgo genético de enfermedad. Un estudio de gemelos, como método clásico para desenredar las contribuciones de factores genéticos y ambientales para un rasgo de interés, encontró por primera vez que una menor duración del sueño aumentaba las influencias genéticas en el índice de masa corporal (IMC). Estudios recientes en el consorcio CHARGE han utilizado con éxito pruebas de interacción gen-duración del sueño de todo el genoma para identificar nuevos *loci* para la presión arterial y los rasgos lipídicos. Sin embargo, la heterogeneidad entre diferentes cohortes de estudio, tanto en las mediciones del estilo de vida como en las variables ambientales y genéticas, y la heterogeneidad cultural, pueden introducir más variabilidad en comparación con un estudio de cohorte única de tamaño similar. Por lo tanto, el reciente desarrollo de cohortes prospectivas a gran escala con abundante información sobre el estilo de vida y los entornos ha brindado una oportunidad única para eludir las limitaciones antes mencionadas. De hecho, estudios recientes que utilizan datos del Biobanco del Reino Unido han identificado que las características deficientes del sueño (por ejemplo, corta duración del sueño, siesta/somnolencia diurna, insomnio y ronquidos) aumentan el riesgo genético de medidas relacionadas con la obesidad y los riesgos de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.

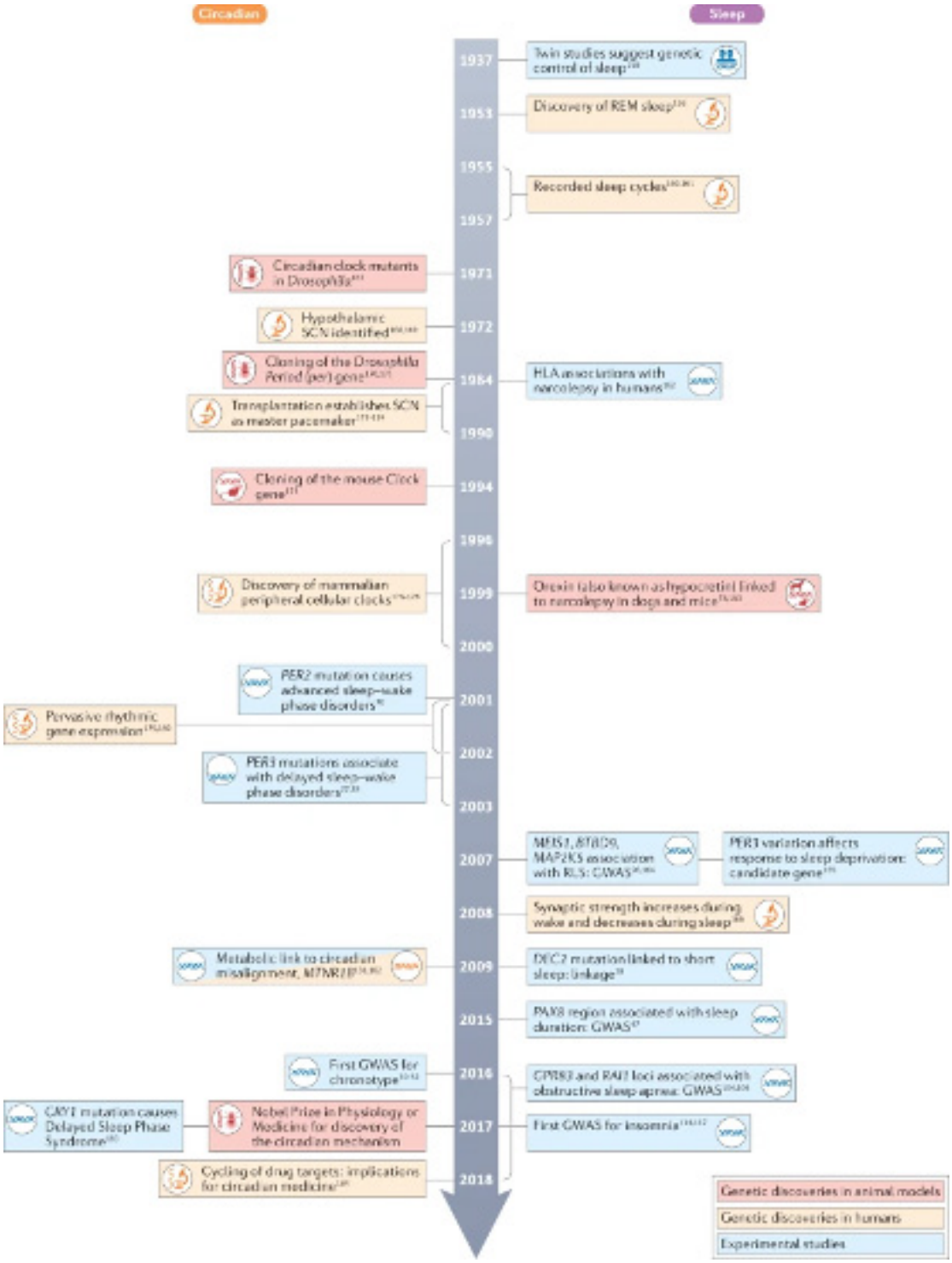
Los vínculos genéticos entre el sueño, los factores circadianos y metabólicos han sido bien establecidos en ratones y moscas. La evidencia genética de este vínculo en humanos ha incluido el descubrimiento de variantes en el gen reloj *CRY2* y el receptor de melatonina *MTNR1B* en la regulación de la glucosa y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, la asociación en el índice de masa corporal (IMC) asociado a *FTO/IRX3/IRX5* y los *loci PATJ* con la variación natural en los rasgos del sueño, y vínculos genéticos entre la siesta diurna y los rasgos de obesidad.

GWAS para rasgos glucémicos identificó variantes en el gen del receptor de melatonina 2 (*MTNR1B*) asociadas con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Entre estas variantes, el SNP *MTNR1B* rs10830963 confiere los efectos más fuertes sobre el índice de disposición (producto tanto de la secreción de insulina como de la sensibilidad a la insulina), el nivel de glucosa en ayunas y la secreción de insulina en la primera fase. Las asociaciones significativas entre el SNP *MTNR1B* rs10830963 y los rasgos glucémicos se informaron en poblaciones multiétnicas. El alelo de riesgo de este *locus* es común en todos los grupos étnicos (frecuencia alélica del 7.1% en la población africana/afroamericana, 20.7% en la población americana mixta/latina, 28.9% en personas de ascendencia europea no finlandesa y 43% en asiáticos orientales, lo que indica una amplia relevancia. El mecanismo subyacente a esta asociación sigue siendo un área activa de investigación. La hipótesis predominante se basa en el efecto inhibitorio de la señalización de melatonina sobre la liberación de insulina de los islotes pancreáticos. Un hallazgo clave provino de estudios funcionales en los que se encontró una regulación positiva de la expresión de ARNm *MTNR1B* en los islotes de los portadores de la variante común rs10830963 (el alelo G de riesgo), con el alelo de riesgo aumentando la actividad potenciadora unida a FOXA2 en células derivadas de islotes e hígado y diferencias específicas de alelos en la unión de NEUROD1 en células derivadas de islotes. De hecho, un pequeño ensayo controlado con placebo observó que la melatonina exógena empeora la tolerancia a la glucosa, particularmente en los portadores de alelos de riesgo común *MTNR1B* en comparación con los no portadores. Tal

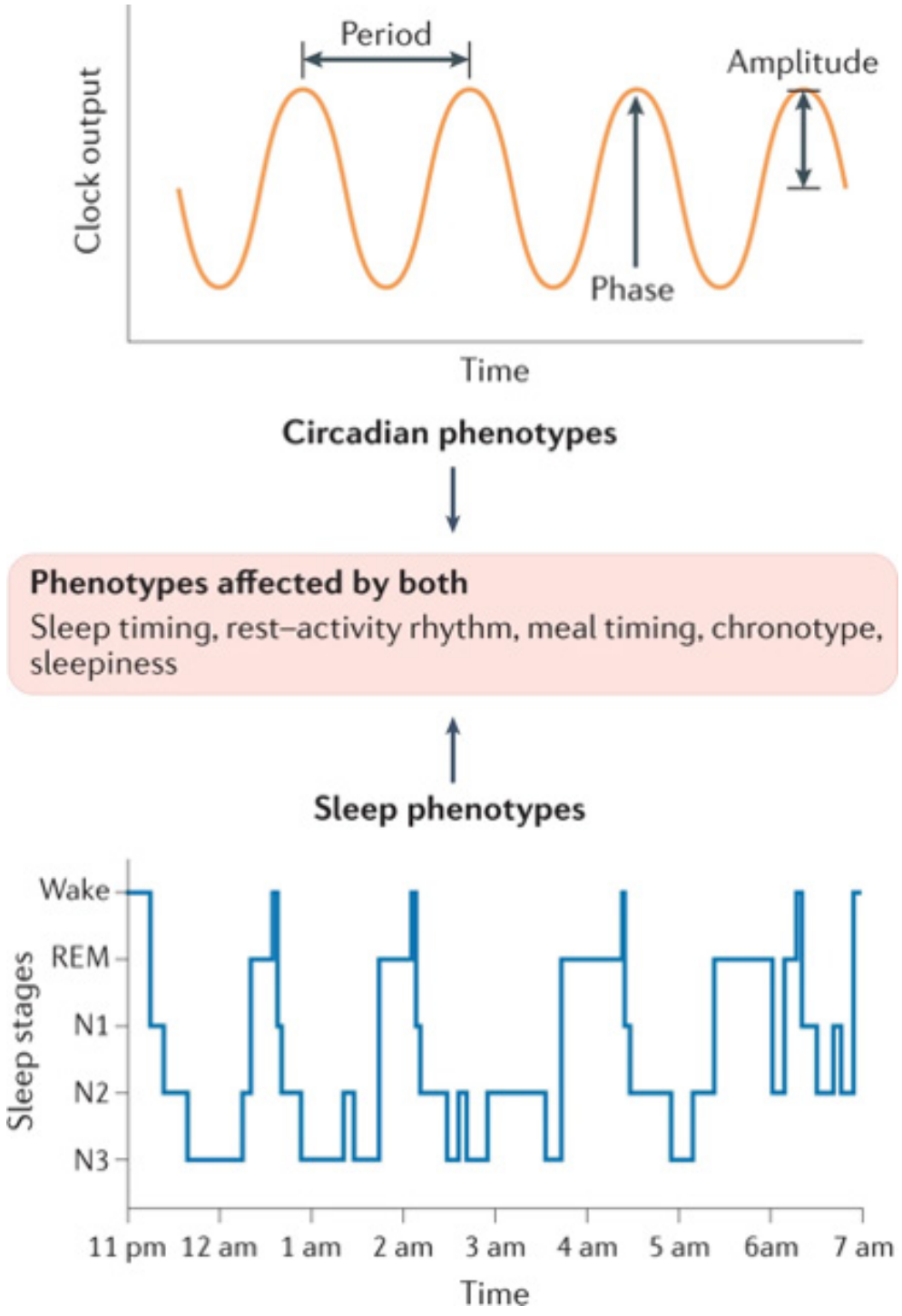
efecto también se aplica a la melatonina fisiológica endógena: en un estudio cruzado aleatorizado, el alelo de riesgo *MTNR1B*, pero no el alelo sin riesgo, alteró la tolerancia a la glucosa en respuesta a cenas nocturnas *versus* tempranas (es decir, en presencia de concentraciones elevadas de melatonina endógena). Curiosamente, los portadores del alelo de riesgo rs10830963 muestran una secreción extendida de melatonina por la mañana, lo que sugiere que comer demasiado pronto también puede afectar la tolerancia a la glucosa postprandial en portadores de alelos de riesgo. Estos datos reflejan los posibles efectos de interacción de ciertos comportamientos (por ejemplo, cena nocturna, desayuno temprano) y la variante común *MTNR1B*, destacando la importancia de las recomendaciones personalizadas en poblaciones vulnerables. También se han descrito variantes raras en *MTNR1B* asociadas con el riesgo de diabetes y el control de la glucosa; sin embargo, se necesitan estudios de replicación.



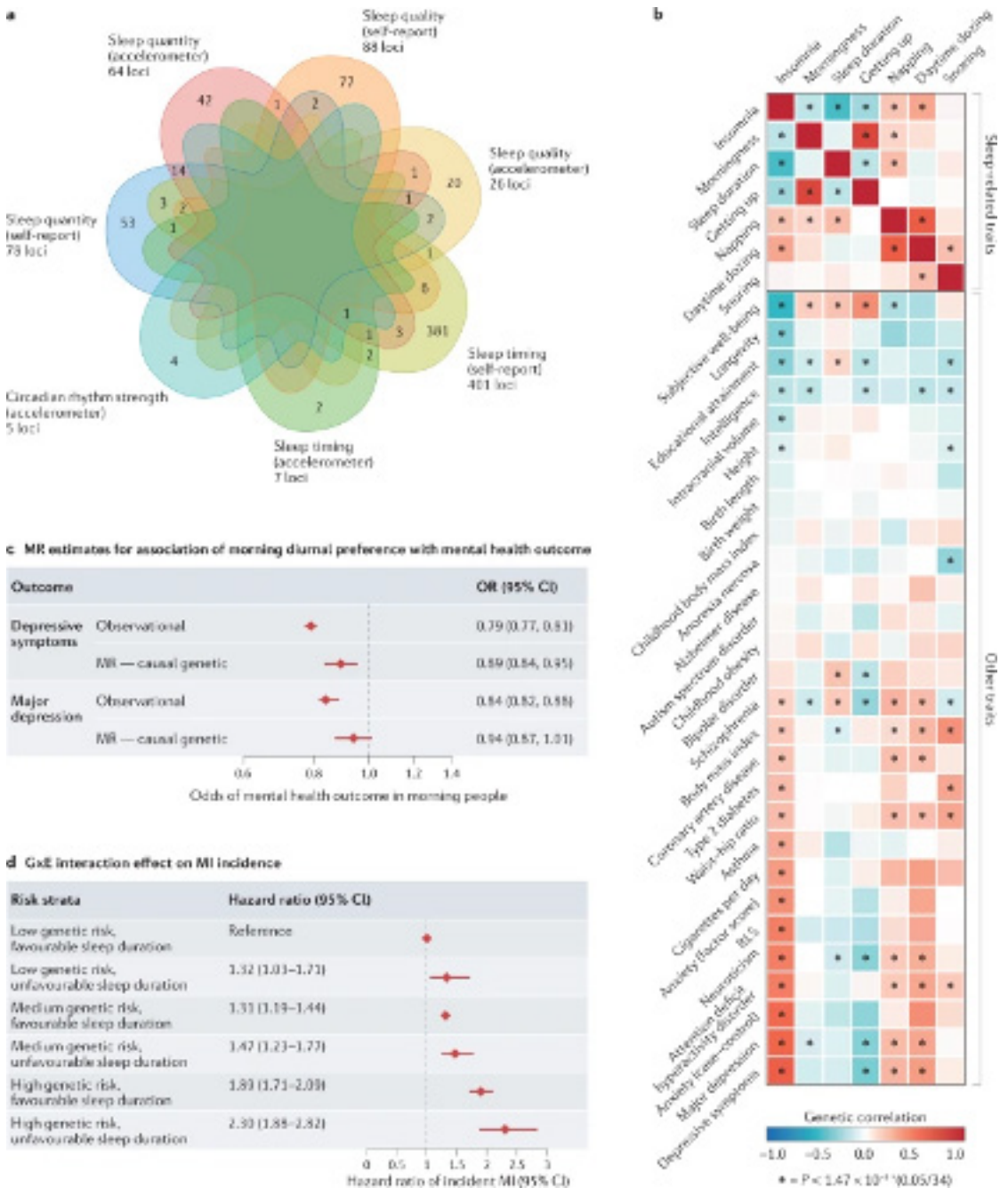
Una visión general de los sistemas circadiano y del sueño.



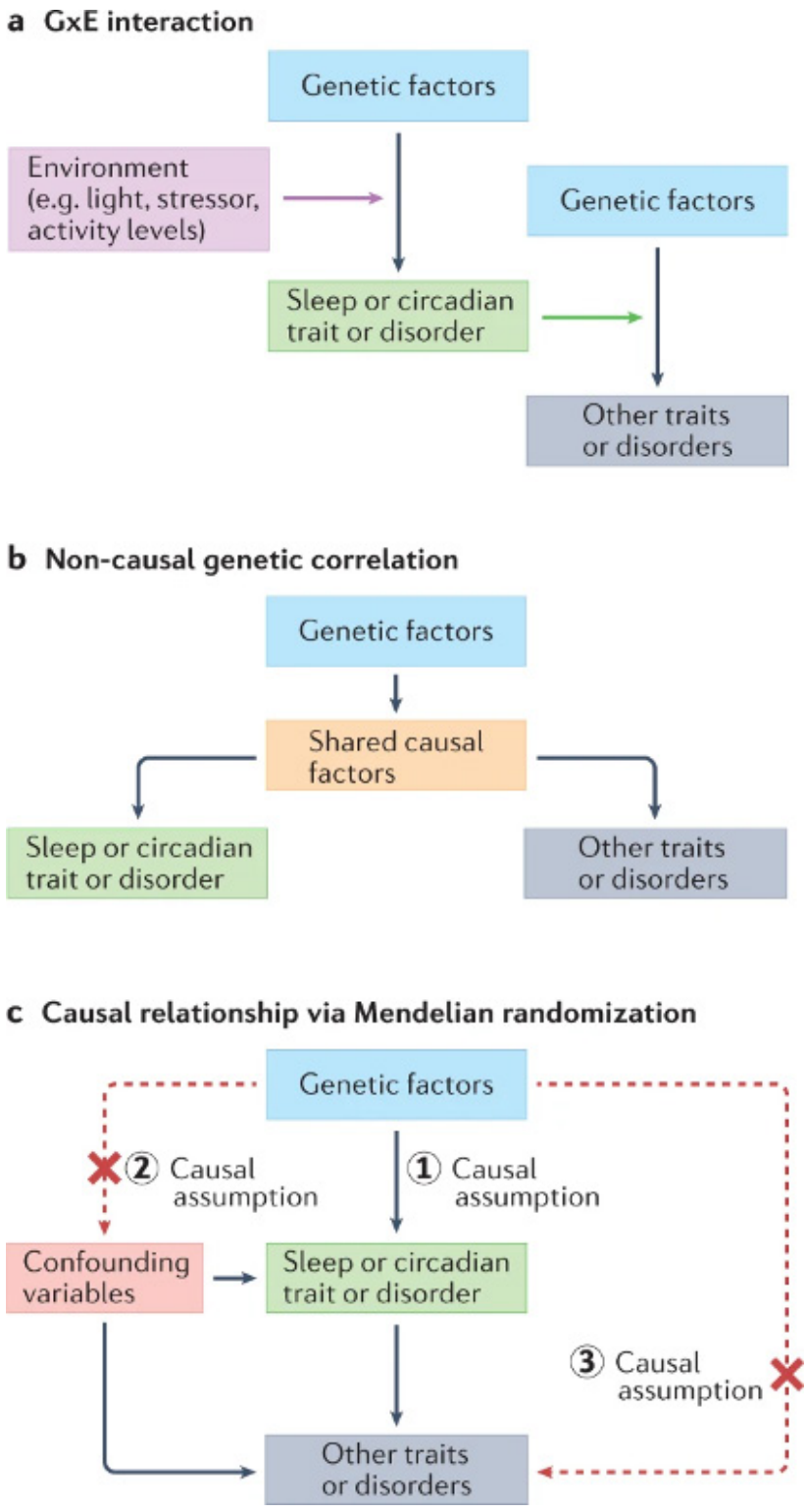
Cronología de los descubrimientos de investigación circadiana y del sueño con foco en la genética.



Aproximaciones medibles del ritmo circadiano y fenotipos fisiológicos del sueño.



El sueño y los ritmos circadianos se vinculan con la salud utilizando la genética.



Fuentes potenciales de sueño y relaciones genéticas circadianas con factores ambientales y otros rasgos y trastornos.

Lane, J.M., Qian, J., Mignot, E. et al. Genetics of circadian rhythms and sleep in human health and disease. Nat Rev Genet 24, 4–20 (2023). https://doi.org/10.1038/s41576-022-00519-z.

08

ACTUALIDAD COVID-19

NUEVA ALARMA POR COVID CHINO

Hasta un millón de personas en China podrían morir de COVID-19 en los próximos meses, según algunas de las primeras proyecciones desde que el gobierno levantó muchas de sus estrictas medidas de "cero COVID-19". Sin embargo, dos estudios encuentran que el número de muertes podría reducirse dando a la mayoría de la población una cuarta dosis de vacuna, combinada con un alto nivel de adherencia al enmascaramiento y la reimposición de restricciones temporales a las interacciones sociales cuando aumentan las tasas de mortalidad. Estas medidas también podrían aliviar la carga de los hospitales.

Durante el mes pasado, el gobierno chino ha desmantelado muchas de las restricciones que impuso para sofocar la propagación del virus. Ha puesto fin al bloqueo masivo de ciudades enteras, ha levantado las restricciones a los viajes dentro y entre regiones y ha permitido que las personas infectadas con SARS-CoV-2 se aíslen en casa en lugar de en instalaciones centralizadas. En Chongqing, las personas infectadas con síntomas leves o sin síntomas pueden incluso ir a trabajar. Las pruebas ahora son voluntarias, y la semana pasada, la Comisión Nacional de Salud anunció que dejará de informar el número de personas infectadas que no tienen síntomas.

Oficialmente, el número de casos reportados ha estado disminuyendo desde finales de noviembre debido a los cambios en los requisitos de prueba, pero hay indicios de que las infecciones en algunas regiones han aumentado rápidamente. De hecho, las infecciones en Beijing ya podrían haber alcanzado su punto máximo, según un análisis de la transmisión en la ciudad publicado en medRxiv el 16 de diciembre.

Uno de los estudios de modelado, publicado como una preimpresión el 14 de diciembre, utiliza datos de brotes en Hong Kong y Shanghai a principios de este año para comparar diferentes escenarios en China. Encuentra que los hospitales se verán abrumados si las infecciones aumentan tan rápido como se espera debido a la última flexibilización de las restricciones. Esto probablemente resultará en alrededor de un millón de muertes en los próximos meses, pronostica el estudio. Pero estas estimaciones incluyen solo las muertes debidas directamente a COVID-19, y no tienen en cuenta el exceso de muertes debido a retrasos en el tratamiento de personas con enfermedades no COVID-19. El estudio sugiere que si el 85% de la población recibe una cuarta dosis de una vacuna distinta de las vacunas de virus inactivado que la mayoría de las personas en el país han recibido, podría frenar el aumento de las infecciones y reducir el número de infecciones graves y muertes. Impulsar la cuarta dosis de la vacuna, combinada con la administración de medicamentos antivirales a la mayoría de las personas de 60 años o más y a otras personas con alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave, podría reducir las muertes hasta en un 35%.

El 13 de diciembre, el gobierno anunció que las personas de 60 años o más, y otros grupos de alto riesgo, deberían recibir una cuarta dosis de la vacuna, preferiblemente una basada en una tecnología diferente de su dosis primaria. Pero de los más de 260 millones de personas en China mayores de 60 años, solo el 70% de 60 años o más, y solo el 40% de 80 años o más, han recibido una tercera dosis. Sin embargo, muchos científicos no están convencidos de que una dosis adicional haga una gran diferencia en la transmisión, porque las variantes circulantes de Ómicron muestran una gran capacidad para evadir la respuesta inmune del cuerpo.

Otro modelo estima que China enfrentará un número de muertos por COVID-19 de medio millón de personas para abril del próximo año, con 1.6 millones de muertes para fines de 2023,

si el país continúa en su camino actual. El modelo rastrea y pronostica la carga global de COVID-19, y es desarrollado y actualizado regularmente por el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud de la Universidad de Washington en Seattle. Las muertes en China podrían aumentar a cerca de 9000 por día para finales de marzo. El modelo pronostica que el número total de muertes podría reducirse a alrededor de 290 000 entre ahora y abril si China introduce ciertas medidas cuando la tasa de mortalidad supere un cierto umbral. Estos incluyen la reimposición de restricciones, altas tasas de vacunación de tercera y cuarta dosis y un alto tratamiento con medicamentos antivirales para los grupos de riesgo. El uso generalizado de máscaras podría reducir aún más las muertes, a alrededor de 230 000. La adherencia al enmascaramiento es alta en China, y la flexibilización de las restricciones ha llevado a cambios en el comportamiento en el que las personas eligen restringir su movimiento. Los dos estudios coinciden ampliamente en las estimaciones de mortalidad y el impacto de las intervenciones.

Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04502-w.

Leung, K. et al. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2022.12.15.22283522 (2022).

Leung, K. et al. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2022.12.14.22283460 (2022).

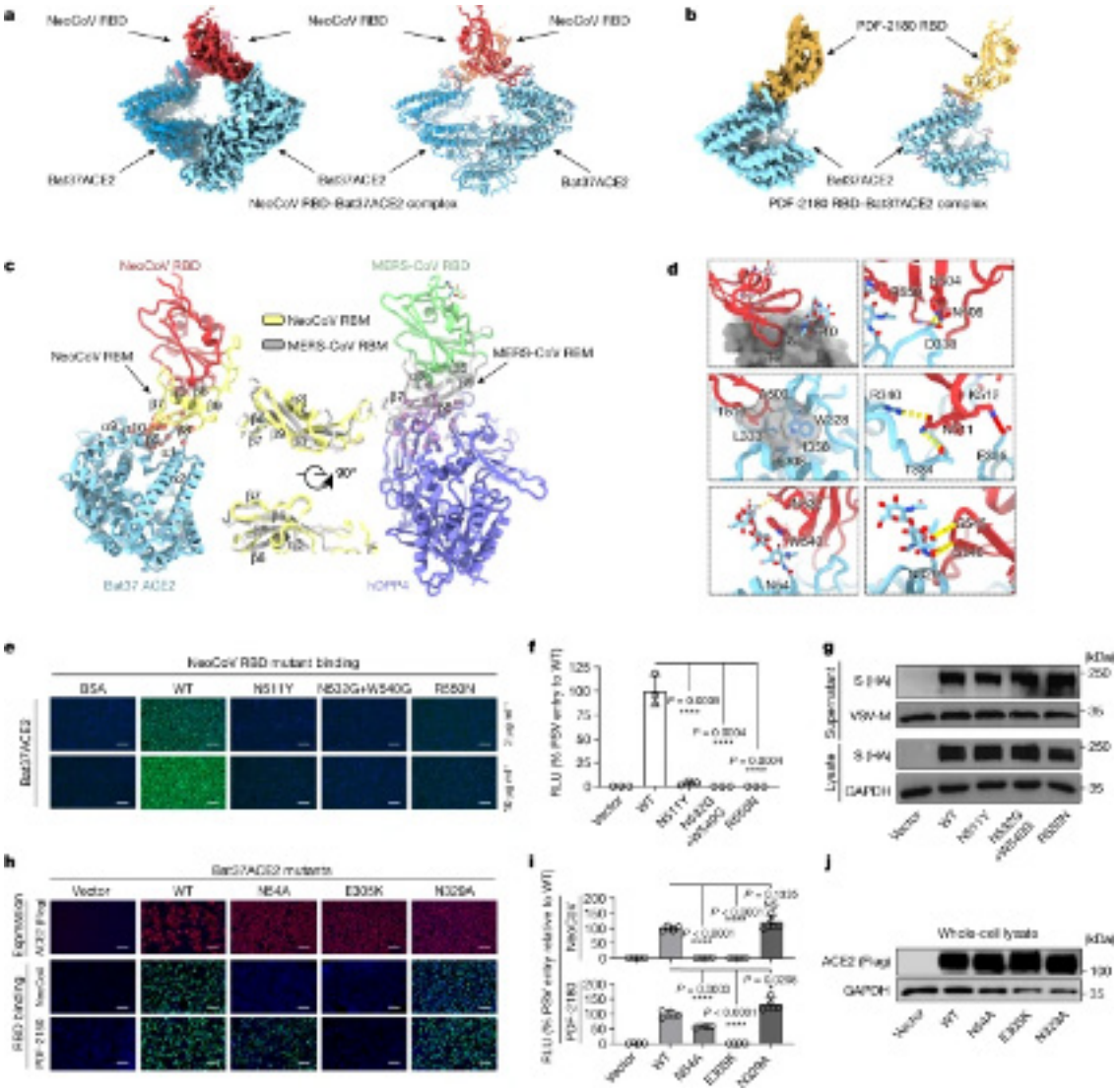
LA INMUNIDAD HUMORAL HEREDADA DEL SARS-COV-2 INDUCE LA EVOLUCIÓN CONVERGENTE DE ÓMICRON

La evolución continua de Ómicron ha llevado a una aparición rápida y simultánea de numerosas variantes que muestran ventajas de crecimiento sobre BA.5. A pesar de sus cursos evolutivos divergentes, las mutaciones en su dominio de unión al receptor (RBD) convergen en varios puntos calientes. La fuerza impulsora y el destino de una evolución convergente tan repentina y su impacto en la inmunidad humoral siguen sin estar claros. **Yunlong Cao** y colegas del *Biomedical Pioneering Innovation Center* (BIOPIC), en la Universidad de Peking, Beijing, demostraron que estas mutaciones convergentes pueden causar una evasión sorprendente de los fármacos de anticuerpos neutralizantes (NAb) y el plasma convaleciente, incluidos los de la infección por avance BA.5, al tiempo que mantienen suficiente capacidad de unión a ACE2. BQ.1.1.10 (BQ.1.1+Y144del), BA.4.6.3, XBB y CH.1.1 son las cepas más evasivas de anticuerpos probadas. Para delinear el origen de la evolución convergente, los autores chinos determinaron los perfiles de mutación de escape y la actividad de neutralización de anticuerpos monoclonales (mAbs) aislados de BA.2 y BA.5 convalecientes. Debido a la impronta inmune humoral, la infección por avance BA.2 y especialmente BA.5 redujo la diversidad de los sitios de unión de NAb y aumentó las proporciones de clones de anticuerpos no neutralizantes, que a su vez enfocaron la presión inmune humoral y promovieron la evolución convergente en el RBD. Además, demostraron que las mutaciones convergentes RBD podían inferirse con precisión mediante perfiles de barrido mutacional profundo (DMS), y las tendencias de evolución de las subvariantes BA.2.75/BA.5 podían preverse bien a través de pseudovirus mutantes. Estos resultados sugieren que la inmunidad colectiva actual y los refuerzos de la vacuna BA.5 pueden no prevenir de manera eficiente la infección de las variantes convergentes de Ómicron.

Cao, Y., Jian, F., Wang, J. et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Ómicron RBD evolution. Nature (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05644-7.

PARIENTES CERCANOS DEL MERS-CoV EN MURCIÉLAGOS USAN EL RECEPTOR FUNCIONAL ACE2

El coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y varios coronavirus de murciélagos utilizan la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) como receptor de entrada. Sin embargo, el receptor de NeoCoV, el pariente conocido más cercano del MERS-CoV encontrado en los murciélagos, sigue sin estar claro. **Qing Xiong** y colegas del *State Key Laboratory of Virology, Institute for Vaccine Research and Modern Virology Research Center, College of Life Sciences, TaiKang Center for Life and Medical Sciences,* en la Universidad de Wuhan, encontraron que NeoCoV y su pariente cercano, PDF-2180, pueden unirse y usar eficientemente ortólogos específicos de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de murciélagos y, menos favorablemente, ACE2 humana como receptores de entrada a través de sus dominios de unión a receptores (RBD) en las proteínas espiga (S). El análisis de microscopía crioelectrónica reveló una interfaz de unión RBD-ACE2 que involucra interacciones proteína-glicano, distinta de las de otros coronavirus conocidos que usan ACE2. Los autores chinos identificaron los residuos 337-342 de ACE2 humana como un determinante molecular que restringe la entrada de NeoCoV, mientras que un virus pseudotipado NeoCoV S que contiene una mutación RBD T510F ingresó eficientemente a las células que expresan ACE2 humana. Aunque los anticuerpos policlonales contra el SARS-CoV-2 o los nanocuerpos específicos de MERS-CoV RBD no neutralizaron de forma cruzada NeoCoV o PDF-2180, un anticuerpo específico de ACE2 y dos anticuerpos betacoronavirus ampliamente neutralizantes inhibieron eficientemente estos dos virus pseudotipados. Los virus relacionados con el MERS-CoV que utilizan ACE2 como receptor de entrada muestran la promiscuidad del uso del receptor y una posible amenaza zoonótica.

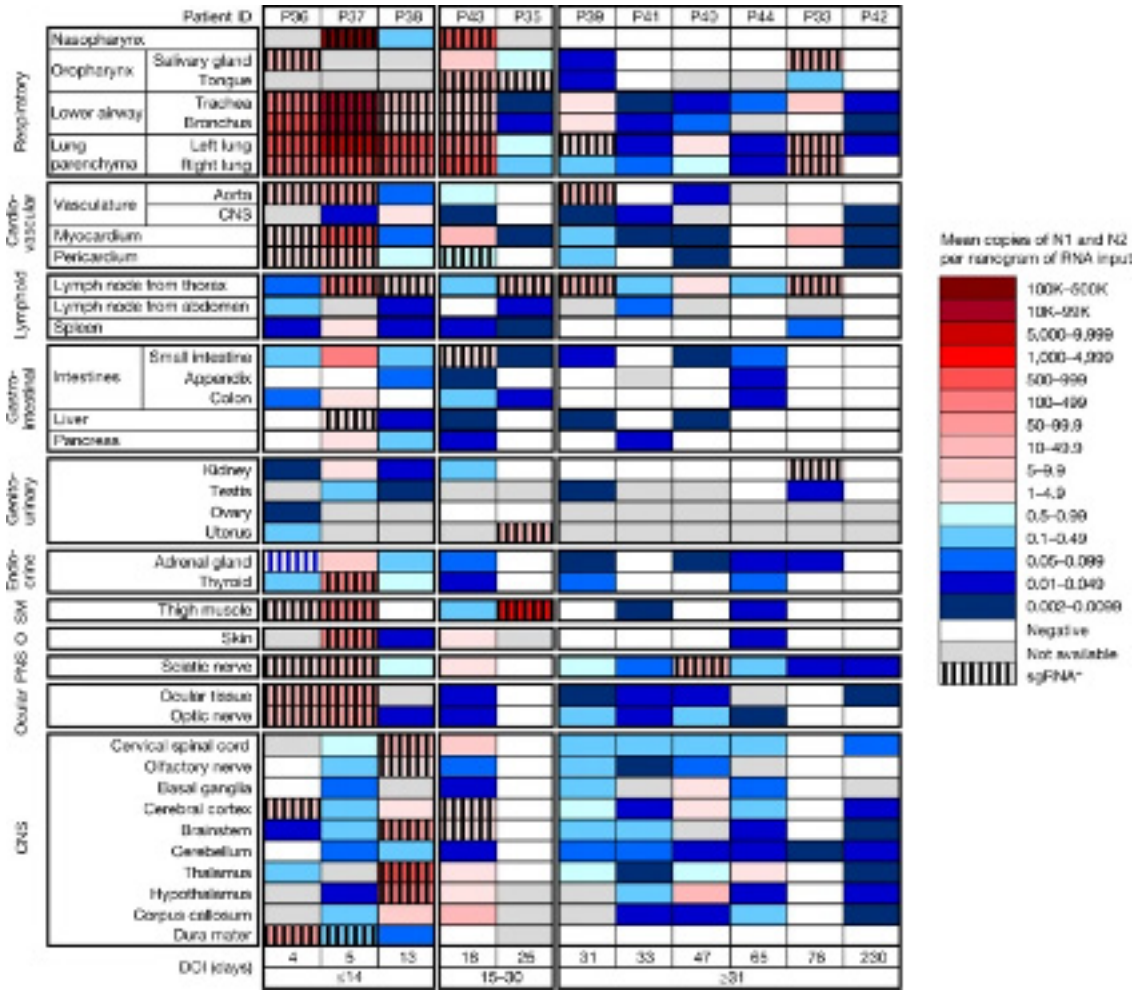


Estructuras crio-EM de NeoCoV RBD y PDF-2180 RBD en un complejo con Bat37ACE2.

Xiong, Q., Cao, L., Ma, C. et al. Close relatives of MERS-CoV in bats use ACE2 as their functional receptors. Nature 612, 748–757 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05513-3.

INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y PERSISTENCIA EN EL CUERPO HUMANO Y EN EL CEREBRO EN LA AUTOPSIA

Se sabe que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causa disfunción multiorgánica durante la infección aguda por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), y algunos pacientes experimentan síntomas prolongados, denominados secuelas postagudas del SARS-CoV-2. Sin embargo, la carga de infección fuera del tracto respiratorio y el tiempo hasta el aclaramiento viral no están bien caracterizados, particularmente en el cerebro. **Sydney R. Stein** y colegas del *Critical Care Medicine Department*, y del *Laboratory of Immunoregulation*, en el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de los *National Institutes of Health* en Bethesda, realizaron autopsias completas en 44 pacientes que murieron con COVID-19, con un muestreo extenso del sistema nervioso central en 11 de estos pacientes, para mapear y cuantificar la distribución, replicación y especificidad del tipo celular del SARS-CoV-2 en todo el cuerpo humano, incluido el cerebro, desde la infección aguda hasta más de siete meses después del inicio de los síntomas. Los investigadores de los NIH demuestran que el SARS-CoV-2 está ampliamente distribuido, predominantemente entre pacientes que murieron con COVID-19 grave, y que la replicación del virus está presente en múltiples tejidos respiratorios y no respiratorios, incluido el cerebro, al principio de la infección. Además, detectaron ARN persistente del SARS-CoV-2 en múltiples sitios anatómicos, incluso en todo el cerebro, hasta 230 días después del inicio de los síntomas en un caso. A pesar de la extensa distribución del ARN del SARS-CoV-2 en todo el cuerpo, observaron poca evidencia de inflamación o citopatología viral directa fuera del tracto respiratorio. Estos datos indican que en algunos pacientes el SARS-CoV-2 puede causar infección sistémica y persistir en el cuerpo durante meses.



Distribución, cuantificación y replicación del SARS-CoV-2 en todo el cuerpo humano y en el cerebro.

Stein, S.R., Ramelli, S.C., Grazioli, A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. Nature 612, 758–763 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y

LAS LECCIONES DE JAPÓN EN EL MANEJO DE COVID-19

El número de casos y muertes por COVID-19 per cápita en Japón ha sido significativamente menor que en otros países desarrollados. Japón tiene varias características distintivas: tiene la población más vieja del mundo, su tierra está densamente poblada y su constitución prohíbe los confinamientos estrictos. Mientras que otros países se centraron en la desinfección, Japón hizo hincapié en evitar el sanmitsu, las "3C": entornos cerrados, condiciones de hacinamiento y entornos de contacto cercano. En mayo, el virólogo **Hitoshi Oshitani**, que asesora al gobierno japonés sobre su respuesta a la pandemia, recordó lo que funcionó y consideró lo que podría deparar el futuro.

EL FIASCO DEL PAXLOVID COMO ANTI-COVID

La inversión insuficiente y los temores sobre el rebrote y los efectos secundarios están reduciendo el uso de un antiviral que podría salvar vidas. Cuando surgieron los datos de los ensayos clínicos para el medicamento antiviral Paxlovid a fines de 2021, los médicos elogiaron su asombrosa eficacia: una reducción de casi el 90% en el riesgo de COVID-19 grave. Pero más de un año después, COVID-19 sigue siendo una de las principales causas de muerte en muchos países, y no solo en las naciones de bajos ingresos donde el medicamento es escaso. En los Estados Unidos, por ejemplo, cientos de personas todavía mueren de COVID-19 cada día.

Los investigadores dicen que el lanzamiento del medicamento se ha visto obstaculizado por las preocupaciones sobre el "rebrote" (el misterioso regreso de los síntomas o el virus detectable días después de que una persona comienza a sentirse mejor) y los efectos secundarios, así como por la disminución de la preocupación por el riesgo de COVID-19. La financiación inadecuada para la distribución, el alto precio del medicamento y la necesidad de que se tome poco después de la infección también han ralentizado su aceptación. Como resultado, los médicos han recetado el medicamento en solo alrededor del 0.5% de los nuevos casos de COVID-19 en el Reino Unido, y en aproximadamente el 13% en los Estados Unidos, según un informe de la firma de análisis de salud *Airfinity*, con sede en Londres, Reino Unido. Incluso los médicos han reportado serias dificultades para ayudar a sus familiares a obtener Paxlovid.

El sentimiento contra el medicamento ha persistido incluso cuando los reguladores a nivel mundial han rescindido las autorizaciones para anticuerpos monoclonales contra COVID-19, dejando a Paxlovid como una de las únicas herramientas para prevenir la muerte en individuos de alto riesgo.

Paxlovid es una combinación de los medicamentos antivirales orales nirmatrelvir y ritonavir. Redujo el riesgo de hospitalización o muerte en un 89% en las personas de alto riesgo que tomaron el medicamento dentro de los tres días posteriores a experimentar los síntomas, según un ensayo clínico patrocinado por la compañía farmacéutica *Pfizer*, que produce el medicamento y tiene su sede en la ciudad de Nueva York.

Los reguladores estadounidenses autorizaron por primera vez Paxlovid en diciembre de 2021, y desde entonces han relajado las restricciones sobre quién puede recetarlo en un esfuerzo por hacerlo más ampliamente disponible. Pero los funcionarios de salud lamentan que el medicamento no se haya utilizado en la medida que esperaban: se han entregado alrededor de 10 millones de unidades de Paxlovid a los Estados Unidos, pero solo se han utilizado unos 6.7 millones. Esta infrautilización se debe en parte a la desinformación y los conceptos erróneos sobre el medicamento.

La desinformación científica alarma a **Francis Collins** al dejar el máximo cargo de los NIH. Por ejemplo, las personas perciben que el COVID-19 supone un menor riesgo que antes de la pandemia, lo que hace que la población sea menos propensa a buscar tratamiento y hace que los médicos también sean menos propensos a recetar medicamentos con prontitud. Paxlovid actúa inhibiendo la replicación viral, que ocurre principalmente temprano en el curso de la enfermedad. Esto significa que el medicamento debe tomarse dentro de los primeros cinco días del inicio de los síntomas, dejando una ventana de tiempo estrecha para que las personas reciban tratamiento. Para aumentar la confusión, las preocupaciones han girado sobre el "rebrote" posterior a Paxlovid, alimentado por casos de alto perfil en figuras como el presidente de los Estados Unidos, Joe Biden, y el ex jefe de enfermedades infecciosas de los Estados Unidos, Anthony Fauci. Tal publicidad ha tenido un efecto escalofriante

en el número de personas que buscan Paxlovid. Pero los investigadores han encontrado que el rebrote a menudo ocurre incluso en personas que no toman Paxlovid. Las estimaciones precisas de la incidencia de rebrote varían, dependiendo de la población estudiada y de la definición de "rebrote". Pero independientemente de si las personas toman Paxlovid, es común que experimenten un rebrote viral, en el que las personas vuelven a dar positivo, o un rebote de los síntomas, pero no ambos al mismo tiempo. La reaparición de los síntomas tiende a ser muy leve, y sigue siendo mucho más preferible a la hospitalización o la muerte.

Además, Paxlovid no se puede tomar con muchos otros medicamentos y, en algunas personas, hace que ciertos alimentos tengan un sabor amargo o metálico, lo que refuerza la percepción de que es tóxico. El tratamiento requiere tomar varias píldoras dos veces al día durante cinco días consecutivos, que no es el régimen más fácil de seguir. Tales preocupaciones han llevado a los funcionarios de la salud a señalar la vacilación para explicar por qué el uso del medicamento se ha quedado corto. Pero también hay razones sistémicas. Paxlovid depende de una sólida infraestructura de pruebas COVID-19 y acceso a médicos y farmacias de atención primaria. Esto amplifica las disparidades preexistentes resultantes de la raza y los ingresos. Por ejemplo, las poblaciones negras e hispanas tenían aproximadamente un 36% y un 30% menos de probabilidades de que se les recetara Paxlovid, respectivamente, en comparación con las poblaciones blancas, según un análisis de casi 700.000 personas que buscaron atención COVID-19 en 30 sitios de Estados Unidos. Los temores sobre la vacilación, proporcionan una excusa para culpar a los individuos en lugar de a los responsables políticos y para desviar la atención del sistema que debe estar en su lugar para administrar los medicamentos.

COVID-19 no va a desaparecer, por lo que es importante desarrollar otros medicamentos antivirales. Paxlovid pronto podría tener compe–tencia: en noviembre, Japón autorizó ensitrelvir, un antiviral de una vez al día fabricado por la compañía farmacéutica japonesa *Shionogi*, con sede en Osaka y la Universidad de Hokkaido en Japón. En julio, China autorizó el uso de un medicamento contra el VIH para tratar la COVID-19, pero no se han publicado datos detallados de un gran ensayo clínico.

Nature 613, 224-225 (2023). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04576-6

LA VACUNACIÓN CONTRA LA INFLUENZA REVELA HUELLAS DIMÓRFICAS SEXUALES DE COVID-19

Las infecciones virales agudas pueden tener impactos funcionales duraderos en el sistema inmunitario mucho después de la recuperación, pero la forma en que afectan los estados inmunes homeostáticos y las respuestas a futuras perturbaciones sigue siendo poco conocida. **Rachel Sparks** y colegas del *Laboratory of Immune System Biology*, *NIAID, NIH*, en Bethesda, utilizaron enfoques de inmunología de sistemas, incluido el análisis longitudinal multimodal de células individuales (proteínas de superficie, transcriptoma y secuencias V (D) J), para evaluar comparativamente los estados inmunes basales y las respuestas a la vacunación contra la influenza en 33 individuos sanos después de la recuperación de COVID-19 leve no hospitalizado (promedio: 151 días después del diagnóstico) y 40 controles emparejados por edad y sexo que nunca tuvieron COVID-19. Al inicio e independientemente del tiempo transcurrido desde COVID-19, los recuperados tenían firmas elevadas de activación de células T y una menor expresión de genes inmunes innatos en monocitos. Los hombres recuperados de COVID-19 tuvieron respuestas innatas y de anticuerpos innatas y específicas de la influenza coordinadamente más altas después de la vacunación en comparación con los hombres sanos y las mujeres recuperadas de COVID-19, en parte porque los hombres recuperados tenían monocitos con respuestas más altas de IL-15 temprano después de la vacunación junto con frecuencias elevadas previas a la vacunación de "memoria virtual" como las células T CD8+ preparadas para producir más IFNγ tras la estimulación de IL-15. Además, la expresión de los genes inmunes innatos reprimidos en monocitos aumentó entre el día 1 y el día 28 después de la vacunación en los recuperados, avanzando así hacia la línea de base previa a la vacunación de los controles sanos. En contraste, estos genes disminuyeron en el día 1 y regresaron a la línea de base en el día 28 en los controles. Este estudio revela los impactos dimórficos sexuales de COVID-19 leve previo y sugiere que las infecciones virales en humanos pueden establecer nuevos puntos de ajuste que afectan las respuestas inmunes futuras de una manera agnóstica del antígeno.

Sparks, R., Lau, W.W., Liu, C. et al. Influenza vaccination reveals sex dimorphic imprints of prior mild COVID-19. Nature (2023). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05670-5.

ESTIMACIONES MUNDIALES DEL EXCESO DE MUERTES POR COVID-19

Saber cómo afecta la COVID-19 a las tasas de mortalidad mundial es crucial si queremos comprender los factores que rigen su propagación y gravedad, y para poder evaluar la eficacia de las respuestas gubernamentales a la pandemia. En mayo, un equipo de investigadores dirigido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas publicó los primeros resultados de su intento de estimar las tasas de mortalidad globales relacionadas con COVID-19. **Msemburi et al**. presentan estas estimaciones con más detalle (Msemburi, W. et al. Nature 2023; 613, 130–137).

Muchas muertes por COVID-19 no se detectaron en los informes oficiales de 2020 y 2021, debido a la capacidad limitada de pruebas y la clasificación errónea de las causas de muerte. Esta falta de datos hace que sea difícil cuantificar el número de muertes de eventos a corto plazo, como guerras y desastres naturales, así como pandemias. Por esta razón, el exceso de mortalidad, definido como la diferencia entre todas las muertes observadas y esperadas en un período determinado, se considera el enfoque estándar para estimar el número de mortalidad de eventos a corto plazo. Pero es difícil encontrar una forma universalmente efectiva de medir el exceso de mortalidad, porque existen variaciones sustanciales en las tendencias subyacentes de mortalidad y la disponibilidad de datos entre las poblaciones.

Msemburi y sus colegas se propusieron estimar el exceso de muertes por COVID-19 en todos los países del mundo. Los autores informan que hubo entre 13.2 millones y 16.6 millones más de muertes de lo esperado en 2020 y 2021. Este número de muertes fue entre 2.4 y 3.1 veces mayor que el número reportado oficialmente de muertes relacionadas con COVID-19. Cuatro de cada cinco muertes en exceso ocurrieron en países de ingresos medios, con algunos de los más afectados en América Latina. En ambos años combinados, la mortalidad observada en Perú fue el doble del nivel esperado, y fue entre 41% y 51% más alta de lo esperado en México, Bolivia y Ecuador. Los países de bajos ingresos tuvieron menos muertes, principalmente porque representan solo el 9% de la población mundial y tienen poblaciones más jóvenes, en promedio, que los países de mayores ingresos. En comparación con los datos publicados, Msemburi et al. presentan métodos más detallados y estimaciones más refinadas, ajustando la forma en que se pronosticaron las tendencias subyacentes de mortalidad para varios países. Sin embargo, las estimaciones de los autores deben interpretarse con extrema cautela. Esto se debe a que solo el 37% de los países tenían datos completos sobre el número de personas que murieron por cualquier causa en cada mes de 2020 y 2021, una cifra esencial para calcular con precisión el exceso de mortalidad. No había datos en absoluto para el 43% de los países; el 2% de los países tenía datos solo para algunas regiones; el 5% tenía solo datos anuales; y el 13% tenía series mensuales incompletas. La disponibilidad de datos está fuertemente correlacionada con los ingresos. Por ejemplo, solo el 2% de los países europeos no tenía datos para 2020, mientras que para los países africanos esta cifra fue del 87%. Como resultado, los autores tuvieron que hacer algunas inferencias problemáticas. En primer lugar, para los países que carecían de datos en algunas regiones, tuvieron que escalar los recuentos de muertes de nivel subnacional a nacional. Esto supone una proporción constante de muertes entre regiones antes y durante la pandemia. Pero la propagación, el momento y la gravedad de la COVID-19 dentro de los países distaban mucho de ser uniformes. En segundo lugar, los investigadores tuvieron que inferir el número de muertes esperadas y en exceso en países sin datos de mortalidad (en su mayoría países de bajos ingresos) extrapolando patrones de

aquellos con datos más completos (en su mayoría países de altos ingresos que tienen sistemas de atención médica sólidos). Los investigadores ajustaron los patrones observados en este último grupo para hacer estimaciones para el primero utilizando indicadores específicos de cada país para las condiciones socioeconómicas, la intensidad de la pandemia, la susceptibilidad de cada país a COVID-19 y su capacidad para responder a la crisis. Como tal, la mitad del exceso de muertes globales se estimó sin datos sobre mortalidad, o utilizando datos de regiones subnacionales. Hay otros factores a considerar al interpretar los hallazgos de Msemburi y sus colegas, incluida la mortalidad "evitada" y "desplazada". La primera se refiere a las muertes esperadas que no ocurrieron, por ejemplo, las muertes relacionadas con la influenza que se evitaron en 2020 y 2021, debido a cambios en el comportamiento de las personas y medidas de aislamiento social. Este último se refiere a las muertes de personas frágiles o enfermas que se esperaba que ocurrieran durante el período de observación, pero que fueron adelantadas por COVID-19, produciendo un superávit temporal en la mortalidad seguido de un déficit y, en consecuencia, ignorado al calcular el exceso acumulado de muertes.

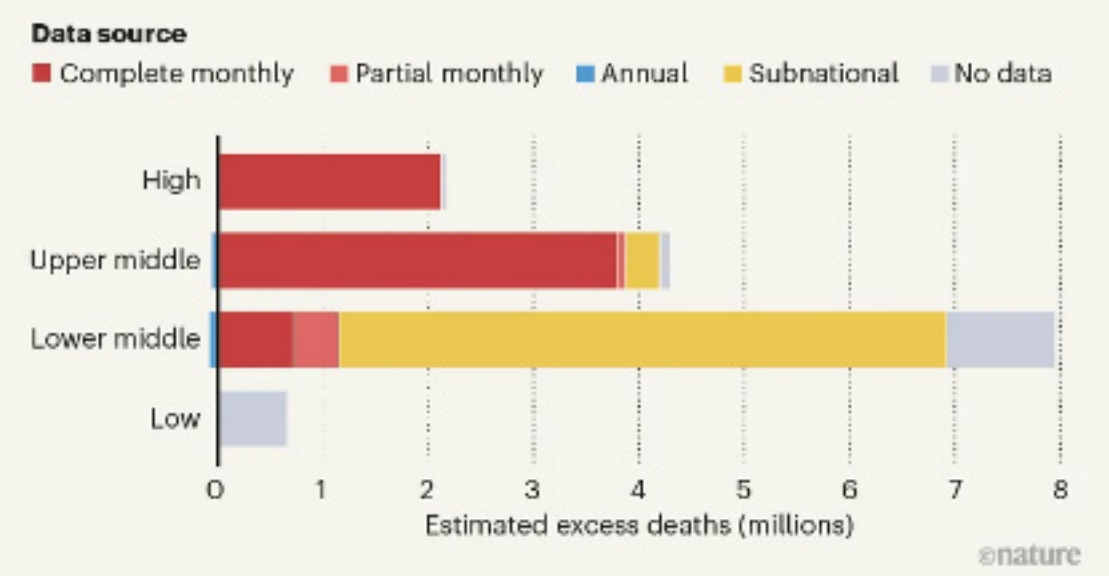
Msemburi et al. no ajustaron estos factores, porque su objetivo era identificar todos los cambios en la mortalidad durante la pandemia. Sin embargo, ajustar las estimaciones para estos números es esencial si el objetivo es comprender mejor la mortalidad por COVID-19. Ya existen modelos disponibles que pueden ajustarse a la mortalidad evitada relacionada con la influenza, y se han propuesto nuevos enfoques para su uso en el contexto de la pandemia de COVID-19. En el caso de la mortalidad desplazada, pueden hacerse ajustes parciales excluyendo los déficits de mortalidad al calcular el número acumulado de muertes en exceso durante los meses del período de observación. (El ajuste es solo parcial porque las muertes por COVID-19 que ocurren durante períodos de déficit general permanecen sin contar).

Aunque las inferencias hechas por Msemburi y sus colegas no son ideales, no hay una alternativa obvia. Por muy especulativas que sean estas estimaciones, la mayoría seguramente están más cerca de la verdad que las cifras de muertes por COVID-19 informadas oficialmente. Confiar en las muertes confirmadas implicaría que la pandemia salvó a los países de ingresos bajos y medio-bajos, poblaciones vulnerables que tienen una capacidad limitada de pruebas y respuesta. Esta suposición es altamente inverosímil, e incluso irresponsable. No obstante, la complejidad de la tarea se pone de manifiesto por el hecho de que intentos similares de estimar el efecto de la pandemia en la mortalidad mundial han dado resultados diferentes. Para el mismo período, el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud de la Universidad de Washington en Seattle estimó 18.2 millones de muertes en exceso, y la revista *The Economist* estimó 16 millones. Esto hace que la estimación de la OMS sea la más conservadora de las tres. En comparación con estos otros estudios, el enfoque adoptado por Msemburi et al. es más simple, y su estimación de las incertidumbres es más rigurosa.

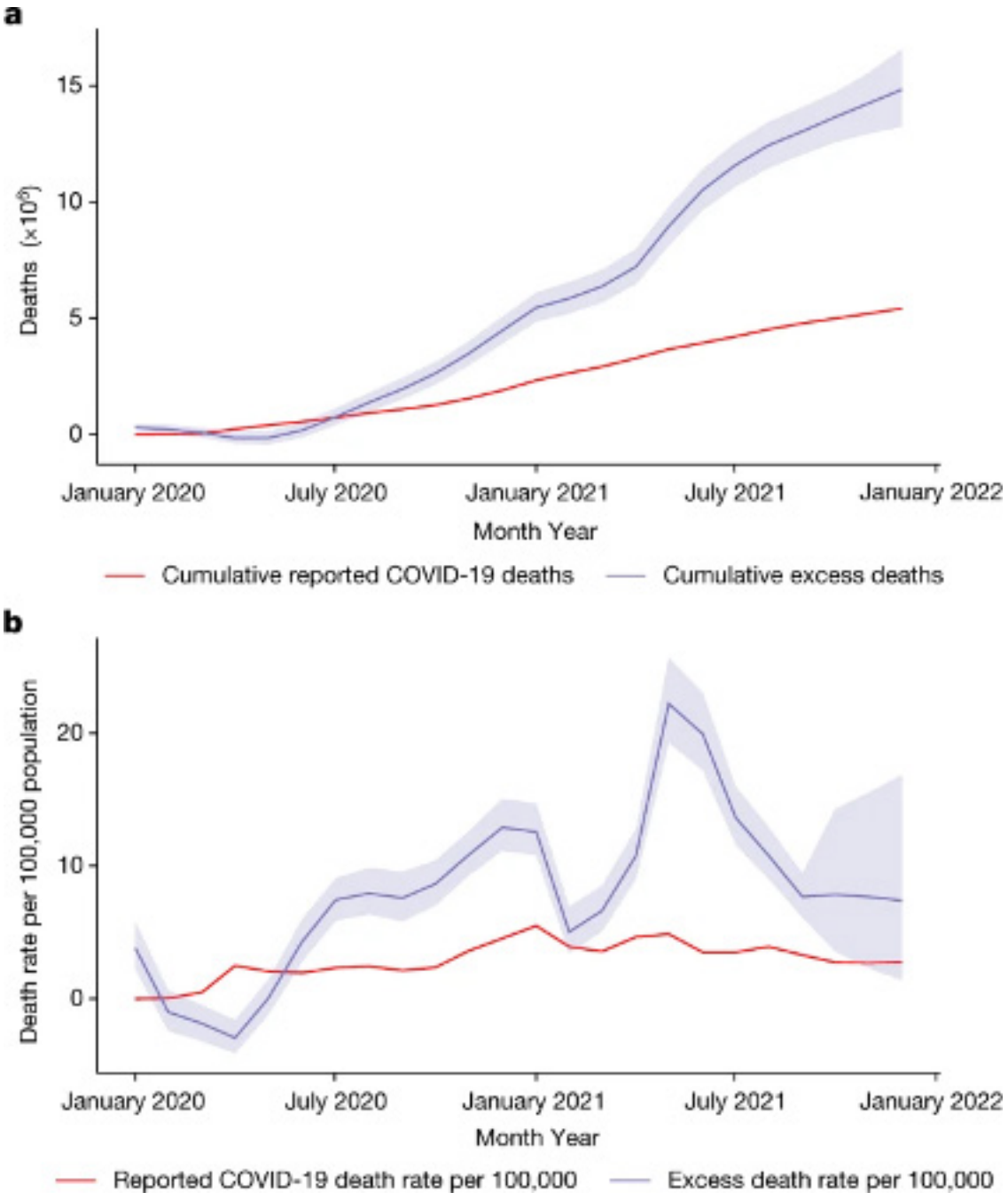
Un siguiente paso sensato para Msemburi y sus colegas, y uno actualmente en curso, es incluir información sobre la edad en sus datos. El riesgo de muerte por COVID-19 aumenta con la edad. Debido a que los autores calcularon el exceso de mortalidad para poblaciones enteras, cualquier diferencia entre países se ve afectada por las variaciones en sus composiciones de edad. Ha habido algunos intentos de clasificar la respuesta de los países a la pandemia (incluido uno en el estudio actual) por el número total estimado de muertes, pero sin datos sobre la edad, cualquier evaluación de las diferencias en la gravedad de la pandemia o la efectividad de las respuestas estará sesgada.

Por último, la complejidad de estimar el efecto de la pandemia en la mortalidad mundial subraya la necesidad urgente de crear sistemas sólidos

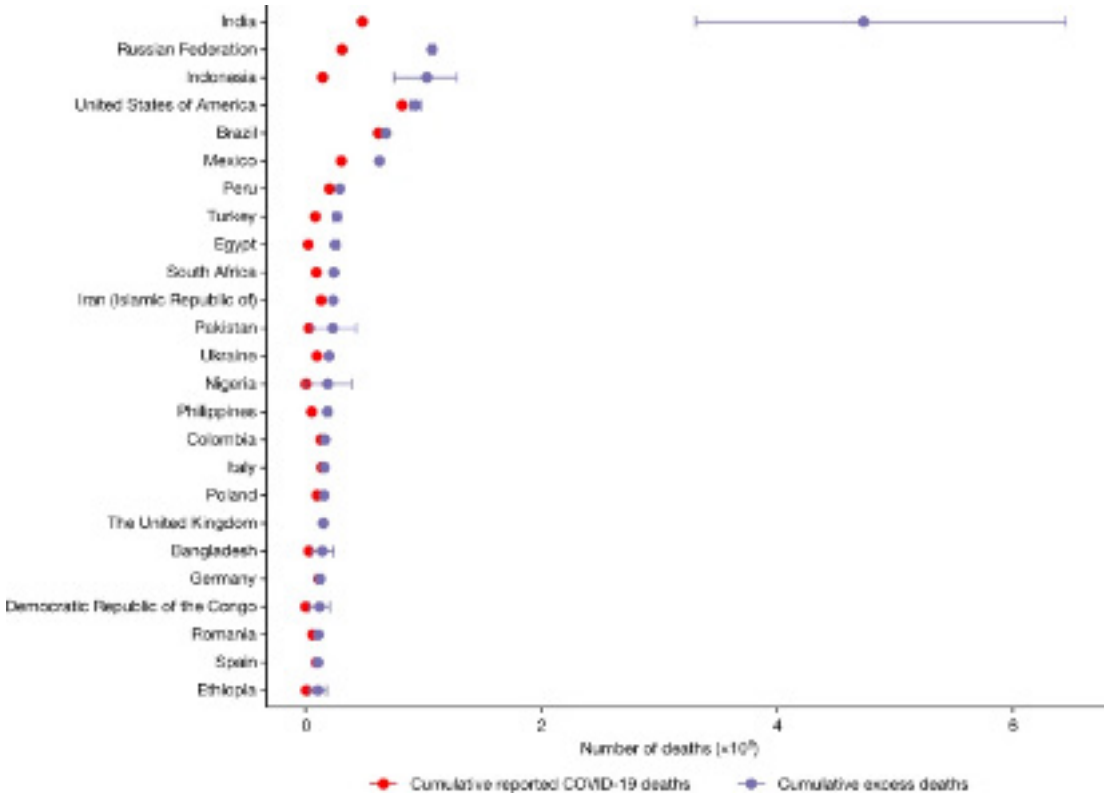
y centralizados que permitan el seguimiento en tiempo real de la mortalidad mundial. La construcción de tales sistemas requerirá consi–derables esfuerzos mundiales para fortalecer el registro civil y los sistemas estadísticos cruciales en todo el mundo, especialmente en los países de ingresos bajos y medios. Pero, una vez construidos, servirán como una alerta temprana esencial para futuras pandemias y crisis sanitarias.



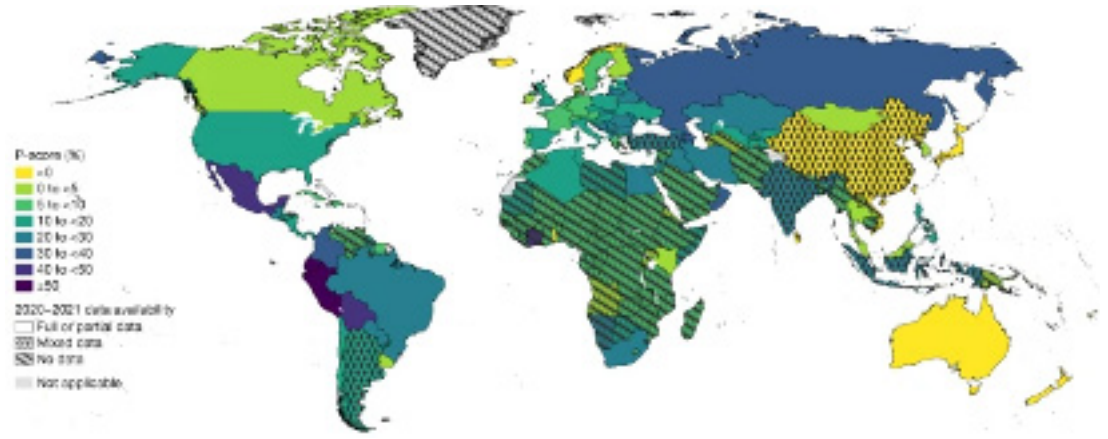
Nivel de ingresos del país y exceso estimado de muertes por COVID-19. Msemburi et al estimaron el número de muertes en exceso que ocurrieron en todos los países del mundo en 2020 y 2021. Los países se agrupan según su nivel de ingresos (alto, medio alto, etc.). Los autores hicieron sus estimaciones utilizando datos mensuales a nivel de país sobre el número total de muertes cuando estaban disponibles. Sin embargo, tuvieron que hacer estimaciones del exceso de muertes a partir de datos incompletos para la mayoría de los países. Para algunos, los datos estaban disponibles sólo para ciertos meses o como datos anuales. Más problemático aún, en muchos países, los datos estaban disponibles solo a nivel subnacional, o no se disponía en absoluto. A nivel mundial, la mitad del exceso estimado de muertes provino de estos países, y esta proporción varía enormemente según el nivel de ingresos del país. Las estimaciones de los autores implicaron restar el exceso negativo (donde hubo menos muertes de las esperadas) del exceso positivo, lo que significa que para algunos subgrupos (como el medio alto anual y el medio bajo), el número total de muertes es negativo.



Exceso global y muertes notificadas por COVID-19 y tasas de mortalidad por 100 000 habitantes.



Los 25 países con el mayor exceso total estimado de muertes entre enero de 2020 y diciembre de 2021.



Mapeo de puntajes P estimados (exceso de muertes en relación con las muertes esperadas).

Nature 613, 31-33 (2023). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04138-w.

Msemburi, W., Karlinsky, A., Knutson, V. et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. Nature 613, 130-137 (2023). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2.

LA SOMBRA DE UN COVID CEREBRAL

Un nuevo estudio proporciona evidencias de una asociación entre COVID-19 y los síndromes neurológicos a largo plazo. Los hallazgos resaltan la necesidad de más investigación sobre las consecuencias neurológicas a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de estrategias que disminuyan los efectos de estas consecuencias en la calidad de vida del paciente y en los sistemas de salud (Xu, E. et al. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. Nat. Med. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02001-z, 2022).

Una gran cantidad de literatura ha informado una mayor tasa de síndromes neurológicos durante COVID-19 agudo que en individuos sanos. Sin embargo, aún no está claro si la infección por SARS-CoV-2 conduce a un mayor riesgo de consecuencias neurológicas a largo plazo. Un amplio espectro de síntomas, que incluyen problemas de concentración, dolor de cabeza, hiposmia, fatiga y mialgias, pueden persistir durante meses después de la infección como parte de una constelación que ahora se conoce como COVID persistente. Los síndromes neurológicos que componen el COVID persistente varían ampliamente entre las personas, y la relación entre estos síntomas y la infección por SARS-CoV-2 es un tema de debate: puede ser casual, consecuente o interactuante. Los datos existentes sobre COVID persistente son bastante heterogéneos, probablemente como resultado de las diferencias entre las poblaciones de estudio y los criterios de diagnóstico utilizados, la falta de evaluación estandarizada y el alto riesgo de sesgo de recuerdo, que se aplica a todos los estudios de SARS-CoV-2. Además, un estudio informó que los síntomas neurológicos a largo plazo podrían estar más asociados con la creencia de haber sido infectado con SARS-CoV-2 que con tener infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, lo que limita la interpretación de los datos disponibles. Sin embargo, la COVID neurológica prolongada representa una carga sanitaria y económica sustancial, lo que demuestra una necesidad urgente de desentrañar la participación de diferentes trastornos neurológicos por diversos mecanismos y desarrollar estrategias efectivas para la prevención y la atención.

El estudio de **Xu** y sus colegas amplía la evidencia sobre las complicaciones a largo plazo de COVID-19 y proporciona nuevos conocimientos sobre esta situación compleja y en evolución. Los investigadores analizaron aproximadamente 14 millones de registros médicos en un conjunto de datos del Departamento de Veteranos de Estados Unidos. Estos registros incluían datos de aproximadamente 150 000 personas que habían dado positivo por COVID-19 y sobrevivieron los primeros 30 días después de la infección. La cohorte incluyó individuos afectados por todo el espectro de gravedad de COVID-19, incluida una gran proporción de individuos que no habían sido ingresados en el hospital, 16 764 individuos que habían sido ingresados en el hospital y 5 389 individuos que ingresaron en unidades de cuidados intensivos (UCI). Se utilizaron modelos estadísticos para comparar los resultados neurológicos en el grupo de COVID-19 con los resultados neurológicos en dos grupos de control: un grupo de más de 5.6 millones de personas sin COVID-19 evaluadas durante el mismo período de tiempo (grupo de control contemporáneo) y un grupo de más de 5.8 millones de personas evaluadas antes de la pandemia mundial de COVID-19 (grupo de control histórico). Las limitaciones clave del estudio incluyeron un gran predominio de hombres blancos en la cohorte y la ausencia de grupos de pacientes emparejados que fueron hospitalizados o tratados en casa con enfermedades infecciosas distintas de COVID-19, así como un grupo de individuos asintomáticos de COVID-19.

En comparación con los participantes de control, los participantes que tenían síntomas relacionados con COVID-19 tenían un mayor riesgo de varios resultados del sistema nervioso central y periférico 1 año después de la infección. Estos síndromes neurológicos incluían enfermedades cerebrovasculares, encefalitis, fatiga, problemas cognitivos, trastornos de salud mental, neuropatías y trastornos musculares. Los autores estimaron que la razón de riesgo de cualquier secuela neurológica 1 año después de la infección fue ~1.4, con una carga de ~70 por cada 1000 personas.

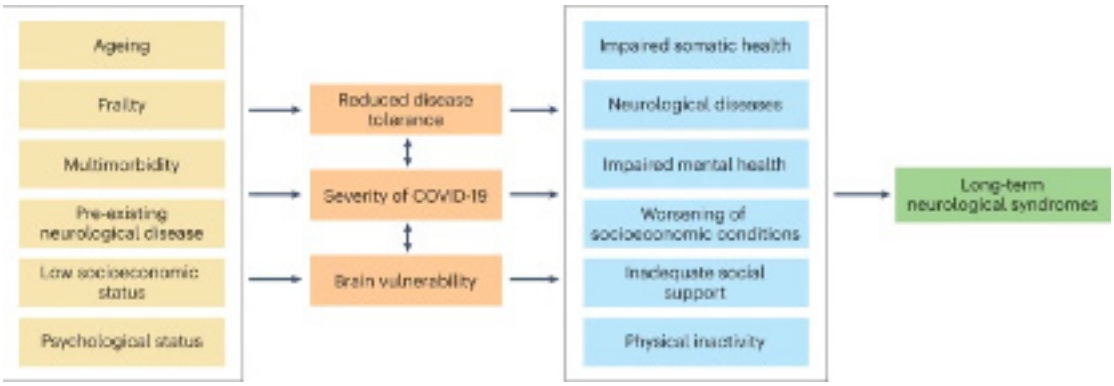
Es importante destacar que los hallazgos anteriores han informado que solo el 5-20% de las personas infectadas con SARS-CoV-2 tienen síntomas y solo el 5-20% de las personas con síntomas requerirán hospitalización. La edad, el estado de salud premórbido y la fragilidad tienen un papel importante en la modulación de los resultados a corto y largo plazo de COVID-19. Varios estudios han demostrado que los síntomas relacionados con COVID-19 y el curso clínico son más graves en individuos mayores y con multimorbilidades que en adultos más jóvenes y sanos. Este tema es crucial, ya que la mayoría de los datos sobre COVID prolongado se derivan de individuos hospitalizados o sintomáticos, que tienen un mayor riesgo de deterioro y carga de enfermedad a largo plazo, pero también presentan peores condiciones de salud premórbidas que las personas con infección asintomática. Una gran cantidad de literatura ha demostrado que hasta un tercio de las personas hospitalizadas con COVID-19 agudo experimentan un empeoramiento de los trastornos neurológicos premórbidos o presentan nuevas complicaciones neurológicas durante la hospitalización. Además, existe evidencia de que la mayoría de las personas con COVID prolongado ya tenían una enfermedad neurológica premórbida o se ven afectadas por las consecuencias de un trastorno neurológico relacionado con COVID-19, como un accidente cerebrovascular o encefalitis.

El estudio realizado por Xu y colegas se basa en la literatura previa al proporcionar proporciones ajustadas separadas para individuos hospitalizados y no hospitalizados, así como para aquellos ingresados en la UCI. En comparación con el grupo de control contemporáneo, la incidencia de resultados neurológicos a largo plazo aumentó significativamente con una mayor gravedad de la infección aguda por COVID-19, con la incidencia más baja observada en individuos no hospitalizados y la más alta en individuos ingresados en la UCI. Además, el riesgo de la mayoría de los problemas neurológicos de COVID-19, especialmente los trastornos de salud mental, aumentó con el aumento de la edad, lo que respalda la afirmación de que la carga a largo plazo de COVID-19 con frecuencia representa efectos no específicos de la hospitalización en pacientes frágiles y podría no ser una característica única de COVID-19. Estos resultados son de gran relevancia para la comunidad de neurología, ya que los pacientes mayores tienen un mayor riesgo de hospitalización por COVID-19, pero también de eventos cerebrovasculares y enfermedades neurodegenerativas, que podrían ser la base de varios síntomas que se cree que forman parte del largo espectro de COVID. Por lo tanto, especulamos que el sistema nervioso es un sistema altamente vulnerable en individuos con COVID-19 multisistémico, y que la edad, la fragilidad y el estado de salud premórbido son los factores clave de susceptibilidad detrás de la mayoría de los trastornos neurológicos a largo plazo que siguen a la infección por SARS-CoV-2.

Curiosamente, los adultos más jóvenes mostraron un mayor riesgo relacionado con COVID-19 de trastor–nos cognitivos y de memoria, trastornos sensoriales y otros trastornos neurológicos (incluido el síndrome de Guillain-Barré y la encefalitis o encefalopatía), probablemente debido a una combinación de factores inmunológicos y psicológicos. De hecho, los estudios de neuroimagen han informado que COVID-19 puede afectar la salud del cerebro al

desencadenar una respuesta inflamatoria anormal, que se ha afirmado que es el principal mecanismo patogénico de los síntomas a corto y largo plazo de COVID-19. Varios factores biológicos, psicológicos y sociales también podrían debilitar la resiliencia a la COVID-19 y contribuir a la carga a largo plazo de la enfermedad. Por lo tanto, superar el desafío de las consecuencias a largo plazo de COVID-19 requiere que tengamos en cuenta la complejidad del estado de salud premórbido y la gravedad de la enfermedad, para desentrañar las contribuciones de diferentes condiciones con el fin de identificar posibles vías para la atención más adecuada.

Los datos sobre las personas vacunadas y del seguimiento a largo plazo (2 años) de las personas que tuvieron COVID-19 ahora sugieren una reducción global en la carga a largo plazo de COVID-19. Por lo tanto, el estudio de Xu y sus colegas suscita una mayor consideración y brinda una oportunidad única para que los sistemas de salud reconsideren las estrategias de prevención para abordar la carga de COVID prolongado. Los nuevos datos, junto con los hallazgos anteriores, demuestran una gran necesidad de desarrollar una estrategia común para proteger la salud cerebral de COVID-19 y, por lo tanto, preservar la salud mental y el bienestar en la era posterior a la pandemia.



Modelo de factores de riesgo potenciales asociados con vulnerabilidad cerebral y sequalae neurológicas a largo plazo de COVID-19.

Padovani, A., Pilotto, A. Looking for lights in the fog of long-term neurological COVID. Nat Rev Neurol 19, 7–8 (2023). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00750-6.

Spudich, S. & Nath, A. Nervous system consequences of COVID-19. Science 375, 267–269 (2022).

Matta, J. et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. JAMA Intern. Med. 182, 19–25 (2022).

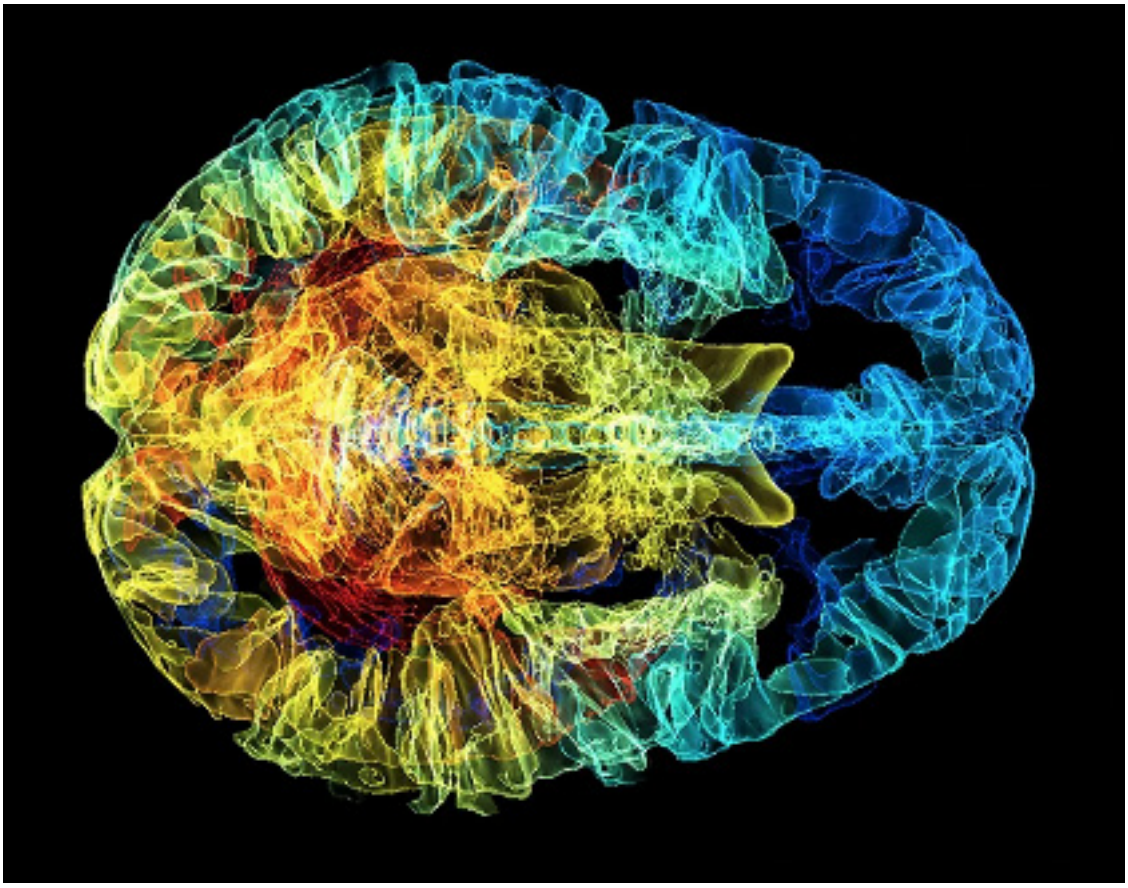
Xu, E., Xie, Y. & Al-Aly, Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. Nat. Med. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02001-z (2022).

EL COVID-19 GRAVE CAUSA ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

El COVID-19 grave está relacionado con cambios en el cerebro que reflejan los observados en la vejez, según un análisis de docenas de muestras cerebrales post-mortem. El análisis reveló cambios cerebrales en la actividad genética que fueron más extensos en personas que tenían infecciones graves por SARS-CoV-2 que en personas no infectadas que habían estado en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o habían sido conectadas a ventiladores para ayudarlos a respirar, tratamientos utilizados en muchas personas con COVID-19 grave. El estudio, publicado el 5 de diciembre en *Nature Aging*, se une a un grupo de publicaciones que catalogan los efectos de COVID-19 en el cerebro.

Maria Mavrikaki, neurobióloga del Centro Médico *Beth Israel Deaconess* en Boston, Massachusetts, se embarcó en un estudio hace unos dos años, después de ver una preimpresión, luego publicada como artículo, que describía el deterioro cognitivo después de COVID-19. Decidió hacer un seguimiento para ver si podía encontrar cambios en el cerebro que pudieran desencadenar los efectos. Ella y sus colegas estudiaron muestras tomadas de la corteza frontal de 21 personas que tenían COVID-19 grave cuando murieron y una persona con una infección asintomática por SARS-CoV-2 al morir. El equipo los comparó con muestras de 22 personas sin antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2. Otro grupo de control comprendió nueve personas que no tenían antecedentes conocidos de infección, pero que habían pasado tiempo en un ventilador o en una UCI, intervenciones que pueden causar efectos secundarios graves. El equipo descubrió que los genes asociados con la inflamación y el estrés eran más activos en los cerebros de las personas que habían tenido COVID-19 grave que en los cerebros de las personas en el grupo de control. Por el contrario, los genes relacionados con la cognición y la formación de conexiones entre las células cerebrales eran menos activos. Los científicos también analizaron el tejido cerebral de otras 20 personas no infectadas: 10 que tenían 38 años o menos al morir, y 10 que tenían 71 años o más. Una comparación reveló que las personas en el grupo de mayor edad tenían cambios cerebrales similares a los observados en personas con COVID-19 grave.

Mavrikaki sospecha que los efectos de COVID-19 sobre la actividad genética son causados indirectamente, por inflamación, en lugar de por infiltración viral en el cerebro. Apoyando esta interpretación, ella y sus colegas encontraron que exponer neuronas cultivadas en laboratorio a proteínas que promueven la inflamación afectaba la actividad de un subconjunto de los genes relacionados con el envejecimiento. Pero es posible que esta respuesta también pueda ser desencadenada por otras infecciones. Otra pregunta clave es si los cambios en la expresión génica están asociados solo con casos graves de COVID-19, o si una enfermedad más leve también puede causarlos. En marzo, un estudio de cientos de imágenes cerebrales recopiladas por el Biobanco del Reino Unido encontró que incluso una enfermedad leve podría causar cambios en el cerebro, incluyendo daño a las regiones involucradas en el olfato y el gusto.



Nature 612, 389 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04253-8

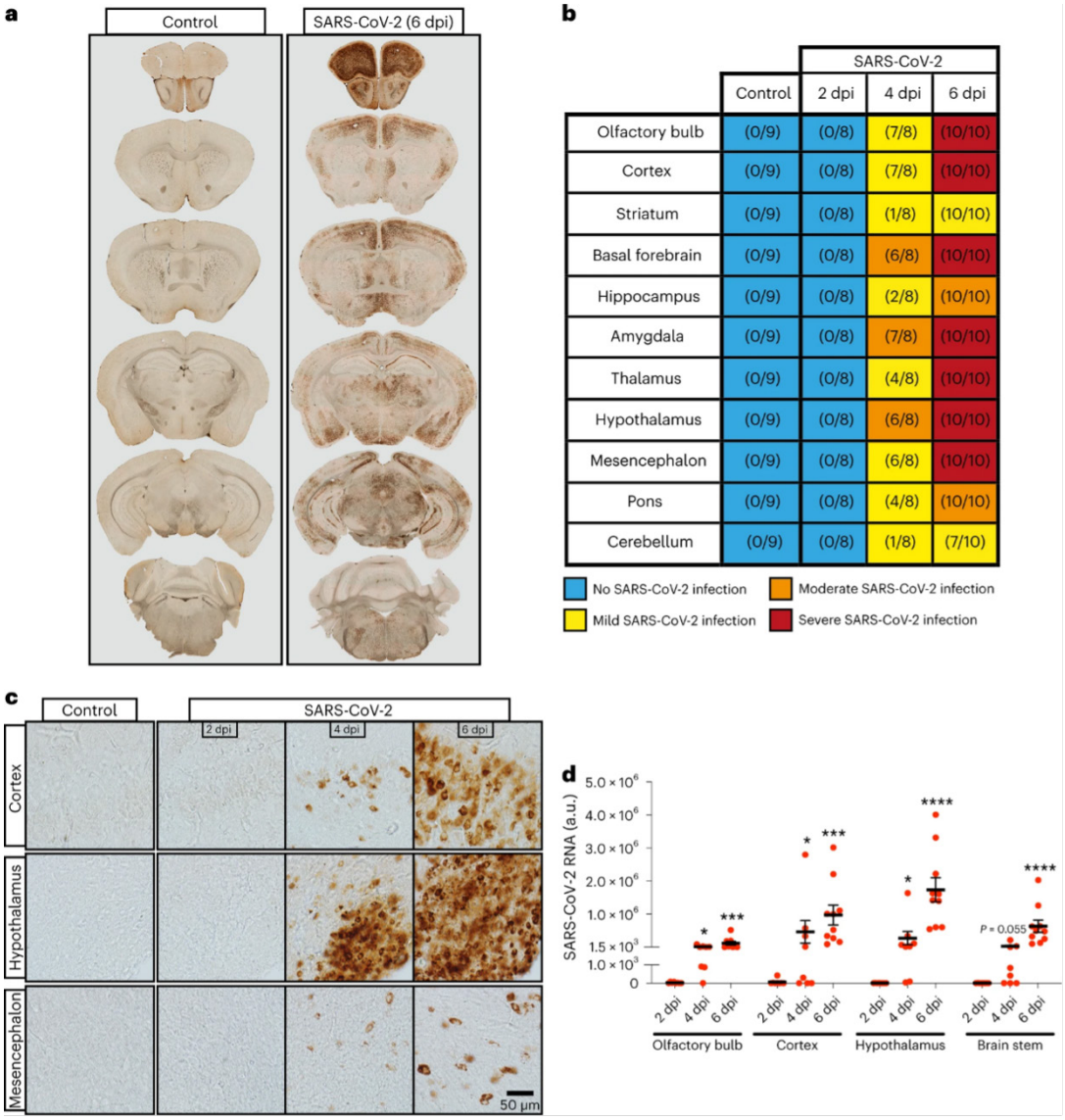
Mavrikaki, M., Lee, J. D., Solomon, I. H. & Slack, F. J. Nature Aging https://doi.org/10.1038/s43587-022-00321-w (2022).

Hampshire, A. et al. eClinicalMedicine 39, 101044 (2021).

Douaud, G. et al. Nature 604, 697–707 (2022).

ALGUNAS VACUNAS ANTI-COVID PODRÍAN PROTEGER AL CEREBRO FRENTE A LA NEUROINVASIÓN VIRAL

Las vacunas contra el SARS-CoV-2 han demostrado ser seguras y efectivas, pero su eficacia protectora contra la infección en el cerebro aún no está clara. Un equipo español muestra en el modelo de ratón transgénico susceptible K18-hACE2 de la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) una descripción espaciotemporal de la infección por SARS-CoV-2 y la replicación a través del cerebro. La replicación cerebral del SARS-CoV-2 ocurre principalmente en las neuronas, lo que lleva a la pérdida neuronal, signos de activación glial y daño vascular en ratones infectados con SARS-CoV-2. Una o dos dosis de un vector modificado del virus vaccinia Ankara (MVA) que expresa la proteína de pico (S) del SARS-CoV-2 (MVA-CoV2-S) confiere una protección total contra la infección cerebral por SARS-CoV-2, evitando la replicación del virus en todas las áreas del cerebro y su daño asociado. Esta protección se mantiene incluso después de la reinfección por SARS-CoV-2. Estos hallazgos respaldan aún más el uso de MVA-CoV2-S como un candidato prometedor para la vacuna contra el SARS-CoV-2/COVID-19.



Análisis de la infección cerebral por SARS-CoV-2 en ratones K18-hACE2.

Villadiego, J., García-Arriaza, J., Ramírez-Lorca, R. et al. Full protection from SARS-CoV-2 brain infection and damage in susceptible transgenic mice conferred by MVA-CoV2-S vaccine candidate. Nat Neurosci (2023). https://doi.org/10.1038/s41593-022-01242-y.

PAGAR A LA POBLACIÓN PARA QUE SE VACUNE NO PARECE SER CONTRAPRODUCENTE, PERO PLANTEA NUEVAS INCÓGNITAS QUE SEDUCEN A LOS POLÍTICOS

Los estudios rigurosamente diseñados pueden disipar las sospechas de que ofrecer dinero en efectivo para las vacunas erosiona la confianza y ayudar a los proveedores de atención médica a diseñar campañas de inmunización efectivas.

A mediados de 2021, algunos gobiernos de todo el mundo comenzaron a ser creativos con sus programas de vacunación contra la COVID-19. Deseosos de poner las vacunas en tantos brazos como fuera posible, comenzaron a ofrecer incentivos inusuales: en San Luis, Filipinas, los residentes vacunados podían participar en un sorteo para ganar una vaca; en Hong Kong, la ganancia inesperada fue un apartamento; en Virginia Occidental, era un rifle de caza, entre otros premios.

La evidencia sobre la efectividad de tales esfuerzos es mixta, y la investigación que se ha realizado sugiere que los pagos garantizados e inmediatos son más efectivos que los trucos y las loterías. Un ensayo aleatorizado en Suecia en 2021, por ejemplo, mostró que un pago en efectivo de 200 coronas (US $24) a quienes recibieron su primera dosis de una vacuna COVID-19 fue suficiente para aumentar las tasas de vacunación en 4.2 puntos porcentuales. Sin embargo, a las personas y a los responsables políticos todavía les preocupa que tales incentivos puedan tener consecuencias negativas no deseadas. La gente podría esperar el pago de futuras vacunas, por ejemplo. O podrían pensar que los pagos son una compensación por algo que no es seguro o podría ser desagradable. Ahora, los resultados de dos ensayos publicados en un artículo publicado en *Nature* sugieren que los pagos en efectivo simples no tienen tales efectos no deseados. El equipo de investigación dio el importante paso de diseñar los estudios para probar una hipótesis nula. Esto les dio el poder estadístico para detectar la ausencia de un efecto, y no solo documentar la falta de evidencia de consecuencias negativas. Tales estudios (incluida la prueba de un resultado nulo) se suman a la discusión sobre los incentivos financieros para la vacunación y resaltan el valor de una investigación sólida para preguntas relevantes para las políticas sanitarias.

Los incentivos financieros, y los desincentivos, se han utilizado durante mucho tiempo para lograr los objetivos de salud pública, pero como regla general, se han dirigido principalmente a comportamientos poco saludables. Tomemos, por ejemplo, los impuestos sobre los cigarrillos para desalentar el tabaquismo. Los ensayos aleatorios indican que los pagos directos en efectivo pueden ser efectivos para dejar de fumar durante el embarazo. Pero ha habido la preocupación de de que ofrecer pagos por la vacunación podría reducir la confianza de las personas en la seguridad de las vacunas, erosionar su sentido de altruismo y dificultar la implementación de futuros programas de vacunación sin pagos. Aunque estas preocupaciones son en gran medida teóricas, han llevado a algunos asesores de políticas a recomendar no implementar programas que ofrezcan dinero en efectivo para promover comportamientos saludables. Los autores del artículo de *Nature*, un equipo de economistas de Europa y Estados Unidos, abordan estas preocupaciones de frente mediante el análisis de datos de estudios aleatorios de más de 2700 personas involucradas en el programa sueco de incentivos en efectivo y de 3000 personas en los Estados Unidos.

Además de recopilar datos sobre la absorción de la segunda dosis, el estudio sueco también encuestó las actitudes hacia las vacunas y otros comportamientos de salud. El estudio estadounidense analizó si informar a los participantes sobre la existencia de programas de incentivos que ofrecen fondos públicos para las vacunas COVID-19 afectaba

su percepción de la seguridad o eficacia de los productos, su sentido de responsabilidad cívica o su intención de vacunarse contra la gripe o donar sangre. En general, no hubo diferencias en ninguno de estos parámetros. Tampoco los participantes declararon sentirse coaccionados por los incentivos.

Ningún experimento puede responder comple–tamente a preguntas sobre consecuencias no deseadas, y este estudio, como cualquier otro, tiene sus advertencias. Los requisitos éticos dictaban que todos los participantes sabían que eran parte de un experimento, y es posible que este conocimiento coloreara sus respuestas a las preguntas de la encuesta. Los resultados también podrían no aplicarse a otros países u otras vacunas: la pandemia de COVID-19 es única en su preeminencia y su politización, y ambas regiones estudiadas son países occidentales de altos ingresos. Este estudio tampoco aborda cuestiones éticas más amplias y fundamentales sobre el pago a las personas para que se vacunen. Y aunque los resultados apoyan la idea de que los incentivos monetarios se pueden implementar sin consecuencias negativas no deseadas, no sugieren que tales enfoques deban priorizarse sobre la mejora del acceso a las vacunas cuando no hay recursos suficientes para hacer ambas cosas. Los esfuerzos para generar confianza o facilitar que las personas reciban vacunas, traduciendo información sobre inoculaciones a diferentes idiomas, por ejemplo, o acercando los centros de vacunación a las poblaciones más necesitadas, son formas bien establecidas de aumentar las tasas de vacunación y, en algunos casos, podrían costar menos que ofrecer recompensas financieras. Pero para las comunidades que tienen los recursos para reforzar el acceso y proporcionar incentivos, el último trabajo aporta datos importantes y un enfoque riguroso a una discusión que ha sido fuertemente influenciada por suposiciones no probadas sobre hipotéticas consecuencias negativas. Se necesitan más estudios de este tipo sobre enfoques eficaces para cuestiones pertinentes a las políticas. En el caso de las vacunas, dicha información puede aprovecharse para ayudar a los proveedores de atención médica a diseñar formas alternativas de promover la vacunación, antes de que otra pandemia vuelva a atraer a los gobiernos a adelantarse a la ciencia y ser creativos.

Nature 613, 215 (2023). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-023-00018-z.

Schneider, F.H., Campos-Mercade, P., Meier, S. et al. Financial incentives for vaccination do not have negative unintended consequences. Nature (2023). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05512-4.

LA NUEVA VARIANTE DE ÓMICRON XBB.1.5 AUMENTA EN ESTADOS UNIDOS CON GRAN PODER EVASIVO

Año nuevo, variante nueva. Justo cuando los científicos se estaban familiarizando con la sopa de letras de las variantes del SARS-CoV-2 que circulan a nivel mundial, su BQ.1.1, CH.1.1 y BF.7, un linaje parece estar llegando a la cima, gracias a una nueva mutación peculiar. La prevalencia de una nueva subvariante de Ómicron está aumentando, pero no está claro si causará un gran aumento en las infecciones u hospitalizaciones.

La subvariante XBB.1.5 ahora representa alrededor del 28% de los casos de COVID-19 en los Estados Unidos, según las proyecciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos en Atlanta, Georgia, y su prevalencia está aumentando a nivel mundial. En el noreste de los Estados Unidos, parece haber superado rápidamente a la colección de otras variantes que evaden la inmunidad que se esperaba que circularan una junto a la otra este invierno.

Los científicos advierten que el impacto de XBB.1.5, en los Estados Unidos y más allá, aún está lejos de ser claro. La variante podría no causar un gran aumento en las infecciones u hospitalizaciones en muchos países, gracias a la alta inmunidad acumulada por la exposición a olas anteriores de COVID-19 y vacunas, particularmente refuerzos recientes para personas con mayor riesgo de enfermedad grave. Sin embargo, incluso si XBB.1.5 no causa grandes olas de COVID-19, será importante rastrear el linaje de cerca. La subvariante tiene una mutación rara vez vista que podría mejorar su infectividad y crear una oportunidad para obtener más ganancias evolutivas.

Como su nombre indica, XBB.1.5 es una rama de una variante del SARS-CoV-2 llamada XBB. Ese linaje es un recombinante de dos descendientes del linaje BA.2 que comenzó a aumentar a principios de 2022; BA.2 en sí es una rama de Ómicron. La proteína espiga de XBB tiene un conjunto de mutaciones que aumentan la capacidad de la variante para evadir los anticuerpos. Esto ha ayudado a que XBB se vuelva común en los últimos meses, particularmente en Asia, donde causó un aumento en los casos en Singapur.

Los observadores de variantes notaron XBB.1.5 a finales de 2022, gracias a un cambio de aminoácido rara vez visto, llamado F486P, en la proteína espiga. Los experimentos de laboratorio sugieren que la mutación mejora la capacidad de la variante para unirse al receptor ACE2 humano, que el SARS-CoV-2 utiliza para invadir las células. Es importante destacar que la mutación no parece erosionar la destreza de XBB para eludir los anticuerpos.

La relación entre la capacidad de una variante para adherirse a ACE2 y su transmisibilidad no está del todo clara, pero para XBB.1.5, F486P parece haberle dado otro impulso, lo que está permitiendo que el virus se propague.

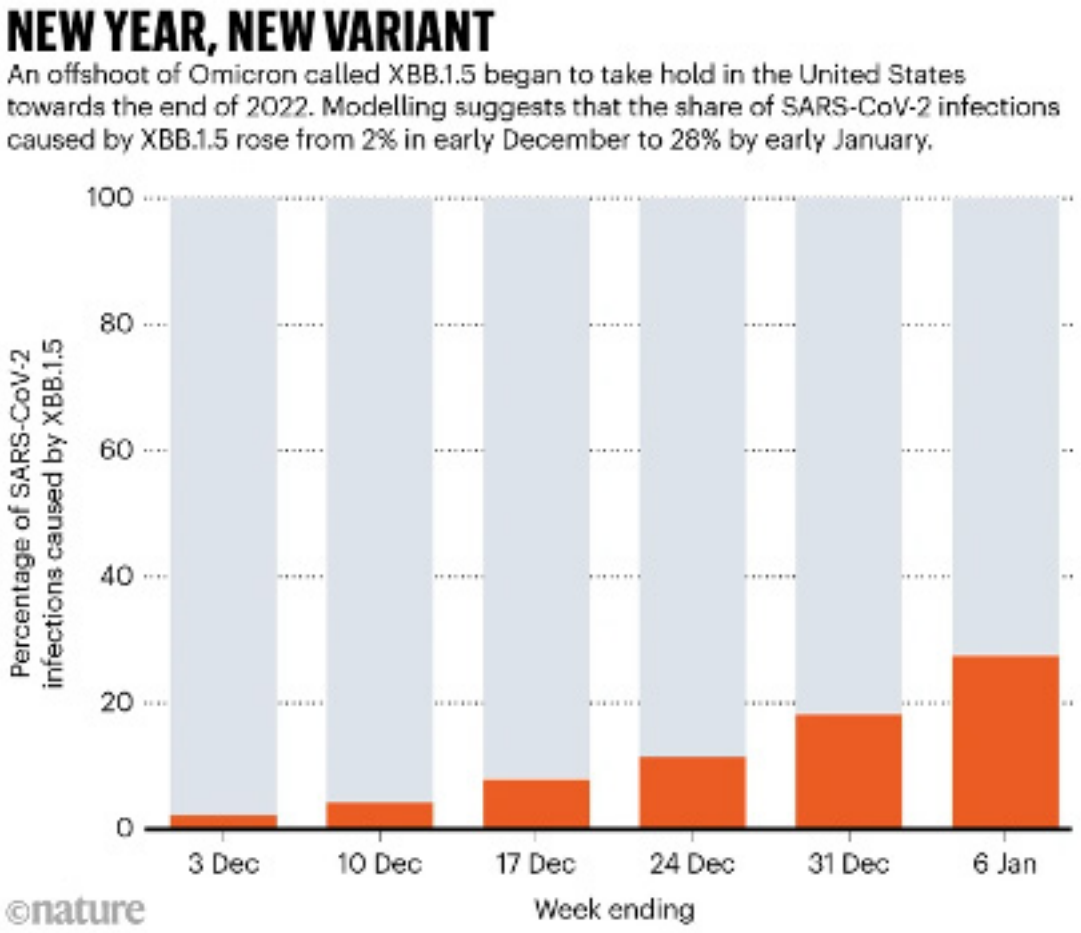
El CDC estima que XBB.1.5 es la segunda variante más común en los Estados Unidos, que comprende el 28% de los casos a nivel nacional y más del 70% en el noreste. Los casos de la variante se duplican aproximadamente cada semana en los Estados Unidos, y un poco más lentamente en otros países donde ha aparecido la variante. Eso es comparable a la velocidad a la que crecieron las variantes BQ.1 y BQ.1.1 en septiembre de 2022, pero más lento que las olas de Ómicron anteriores. La propagación de XBB.1.5 sigue siendo impresionantemente rápida.

Lo que no está claro es si tal crecimiento se mantendrá o si la variante aumentará significativamente las infecciones. BQ.1 y BQ.1.1 parecían listos para impulsar olas considerables en Europa y América

del Norte. Si ocurre lo mismo con XBB.1.5, el linaje podría terminar reemplazando silenciosamente a otras variantes en algunos países sin causar un gran aumento de casos.

Una cosa en la que los investigadores pueden estar de acuerdo es que XBB.1.5, al igual que su predecesor XBB, es un maestro de la evasión inmune. Lleva numerosas mutaciones de pico que mitigan la potencia de los anticuerpos generados por la vacunación y la infección, incluidas las cepas anteriores de Ómicron. Las vacunas bivalentes aumentan los niveles de anticuerpos capaces de bloquear la infección por XBB (y probablemente XBB.1.5) en pruebas de laboratorio, pero no mucho.

A lo largo de 2022, los investigadores observaron cómo los linajes de Ómicron recogían una sucesión de mutaciones que evadían anticuerpos en la proteína de pico viral que permitió que nuevos linajes superaran la inmunidad obtenida de las vacunas y las olas anteriores. XBB.1.5 es mucho más transmisible que otras variantes circulantes gracias a la adición de la mutación *F486P*, por lo que actualmente hay poca presión evolutiva sobre el linaje para cambiar aún más.



Nature 613, 222-223 (2023). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-023-00014-3.

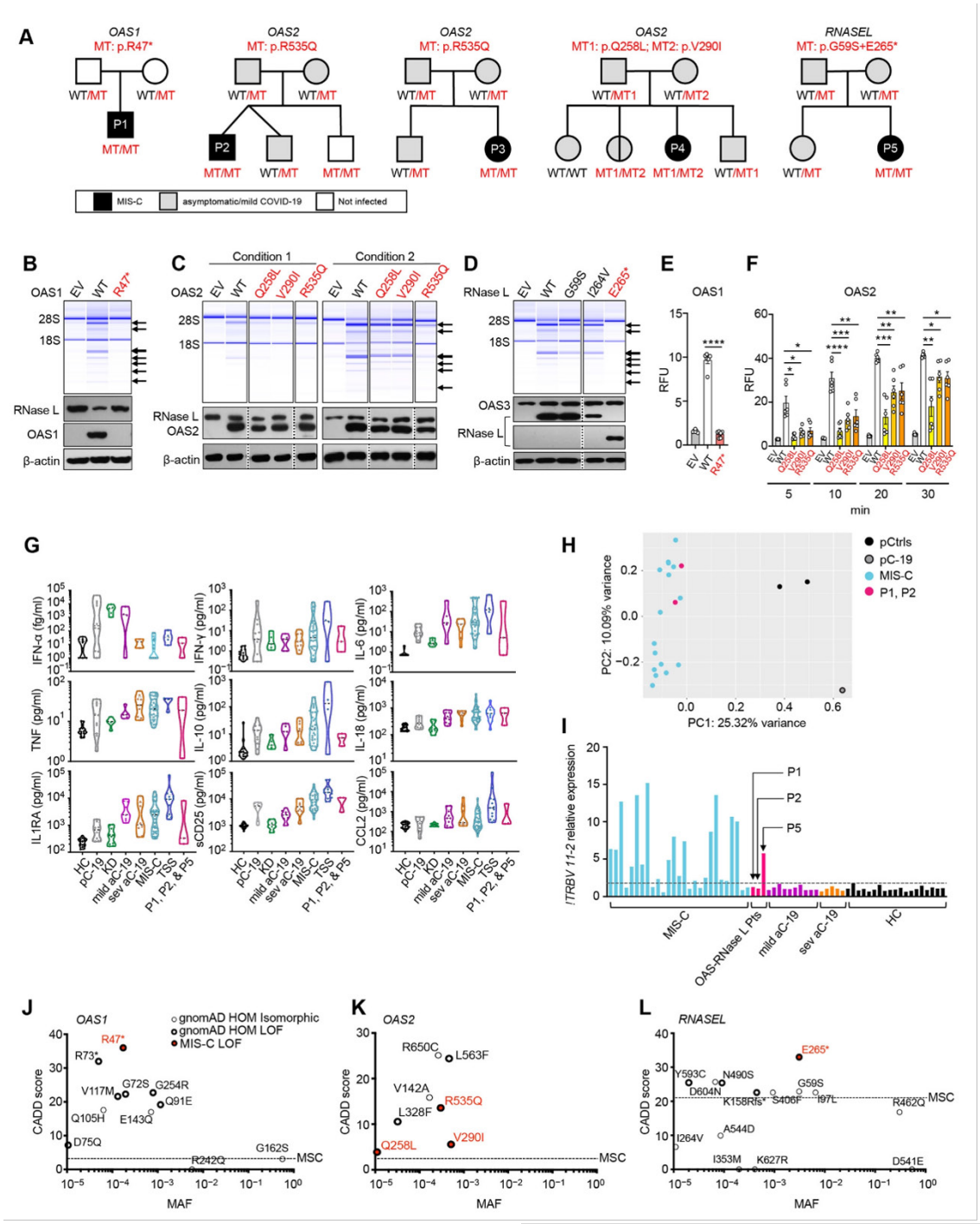
SPIKE Y NSP6 SON DETERMINANTES CLAVE DE LA ATENUACIÓN DEL SARS-COV-2 ÓMICRON BA.1

La variante Ómicron del SARS-CoV-2 es más inmunoevasiva y menos virulenta que otras variantes virales importantes reconocidas hasta la fecha. El pico de Ómicron (S), con un número inusualmente grande de mutaciones, se considera el principal impulsor de estos fenotipos. **Da-Yuan Chen** y colegas del Departamento de Bioquímica de la *Boston University Chobanian and Avedisian School of Medicine*, generaron SARS-CoV-2 quimérico recombinante que codifica el gen S de Ómicron (linaje BA.1) en la columna vertebral de un aislado ancestral de SARS-CoV-2 y compararon este virus con la variante Ómicron que circula naturalmente. El virus portador de Ómicron S escapó robustamente a la inmunidad humoral inducida por la vacuna, principalmente debido a mutaciones en el motivo de unión al receptor (RBM), pero a diferencia de Ómicron natural, se replicó eficientemente en líneas celulares y células pulmonares distales de tipo primario. Del mismo modo, en ratones K18-hACE2, aunque el virus portador de Ómicron S causó una enfermedad menos grave en comparación con el virus ancestral, no logró alcanzar el nivel de atenuación de Ómicron. Investigaciones posteriores mostraron que la mutación de nsp6 además de S era suficiente para recapitular el fenotipo atenuado de Ómicron. Esto indica que mientras que el escape de la vacuna de Ómicron es impulsado por mutaciones en S, la patogenicidad de Ómicron está determinada por mutaciones tanto dentro como fuera de S.

Chen, DY., Chin, C.V., Kenney, D. et al. Spike and nsp6 are key determinants of SARS-CoV-2 Ómicron BA.1 attenuation. Nature (2023). https://doi.org/10.1038/s41586-023-05697-2.

ERRORES CONGÉNITOS DE LA OEA-RNASA L EN EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO RELACIONADO CON EL SARS-COV-2 EN NIÑOS

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) es una afección rara y grave que sigue al COVID-19 benigno. **Daniel Lee** y colaboradores informan de deficiencias autosómicas recesivas de *OAS1*, *OAS2* o *RNASEL* en cinco niños no emparentados con MIS-C. Los OAS1 y OAS2 citosólicos sensibles a dsRNA generan oligoadenilatos ligados a 2'-5' (2-5A) que activan la RNasa L degradadora de ssRNA. Las líneas celulares monocíticas y las células mieloides primarias con deficiencias de *OAS1*, *OAS2* o *ARNASEL* producen cantidades excesivas de citoquinas inflamatorias tras la estimulación de dsRNA o SARS-CoV-2. La 2-5A exógena suprime la producción de citoquinas en las células deficientes en OAS1, pero no en la RNasa L. La producción de citoquinas en células deficientes en RNasa L se ve afectada por la deficiencia de MDA5 o RIG-I y abolida por la deficiencia de MAVS. Las deficiencias recesivas de OAS-RNasa L en estos pacientes desencadenan la producción de citoquinas inflamatorias mediadas por MAVS desencadenadas por SARS-CoV-2 por fagocitos mononucleares, lo que subyace a MIS-C.



Variantes bialélicas *OAS1*, *OAS2* y *RNASEL* en pacientes con MIS-C.

Danyel Lee D et al. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. SCIENCE, 20 Dec 2022, DOI: 10.1126/science.abo3627.

09

BREVIALIA

LA POBLACIÓN MUNDIAL LLEGA A LOS 8000 MILLONES

Según los modelos de las Naciones Unidas, la población mundial alcanzará los 8 mil millones en estos días, apenas 12 años desde que superó los 7 mil millones, y menos de un siglo después de que el planeta acogiese solo a 2 mil millones de personas. La última actualización de población de la ONU, publicada en julio de este año, también revisa su proyección a largo plazo de 11 000 millones de personas a 10 400 millones para 2100.

Los demógrafos nunca estarán seguros de si el 15 de noviembre fue realmente el Día de los Ocho mil millones, como lo ha llamado la ONU, pero sí están de acuerdo en una cosa: aunque la población humana ha crecido rápidamente, ese crecimiento se está desacelerando y, dentro de unas pocas décadas, la población de la Tierra comenzará a disminuir.

¿Hasta dónde aumentará la población mundial? Los investigadores no pueden ponerse de acuerdo. Aunque aproximada, esta podría ser la estimación más fiable que la ONU ha producido hasta ahora. La organización recientemente cambió la forma en que analiza los datos, cambiando de intervalos quinquenales a anuales. Y ha habido una mejora constante en las últimas décadas en la capacidad y la capacidad de muchos países para recopilar estadísticas. Sin embargo, sigue habiendo incertidumbres significativas, en particular para los países que atraviesan crisis humanitarias y conflictos, como Somalia, Yemen y Siria.

El rápido aumento de la población a lo largo del siglo XX fue impulsado por los avances en la salud pública y la medicina, que permitieron que más niños sobrevivieran hasta la edad adulta. Al mismo tiempo, las tasas de fecundidad (definidas como el número promedio de hijos por mujer) se mantuvieron altas en los países de bajos ingresos.

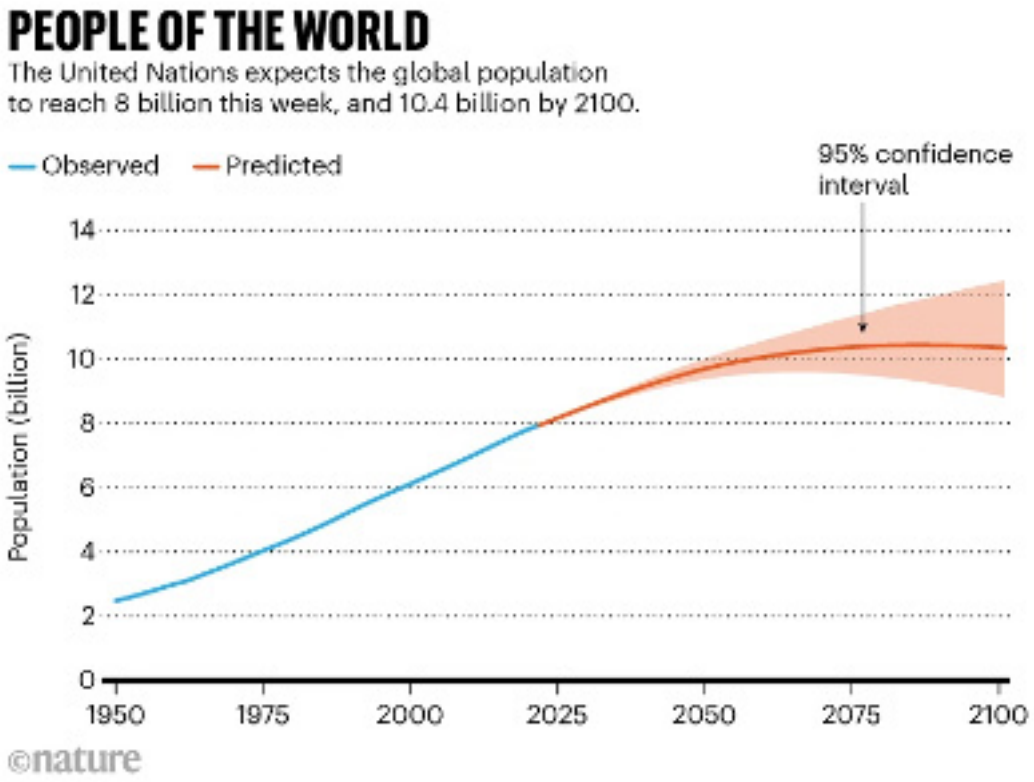
Los demógrafos tienen un interés particular en las tasas de fertilidad y cómo se espera que cambien, porque estos factores ayudan a impulsar lo que sucederá con la población mundial en el futuro. Las diferencias en las tasas de fertilidad asumidas han sido una razón importante detrás de una desviación notable en lo

que varios modelos habían pronosticado previamente para la población mundial en 2100, por ejemplo. Esos resultados sugirieron un margen que oscilaba entre 8 800 millones y casi 11 000 millones para fines de siglo.

¿Cuándo alcanzará su punto máximo la población de China? Depende a quién preguntemos.

En 2018, el Instituto Internacional de Análisis de Sistemas Aplicados (IIASA) en Viena pronosticó que la población mundial sería de aproximadamente 9 500 millones en 2100. El instituto ahora está preparando una actualización, que elevará esa estimación a entre 10 mil millones y 10.1 mil millones. El cambio se debe a las mayores tasas de supervivencia observadas y esperadas entre los niños en los países de bajos ingresos. Otro factor son las estimaciones más altas de las tasas de fecundidad en algunos países grandes, incluido el Pakistán.

El factor más significativo detrás del pronóstico actualizado de la ONU es que los datos de China han sido más fiables desde el final de la política de un solo hijo del país en 2015. Las predicciones de la ONU sugieren que la población de China ya ha alcanzado su punto máximo y ahora se reducirá año tras año hasta al menos el final del siglo. Las estadísticas chinas sugieren que ya hay más muertes que nacimientos en China, y en esa situación, la población comenzará a disminuir.



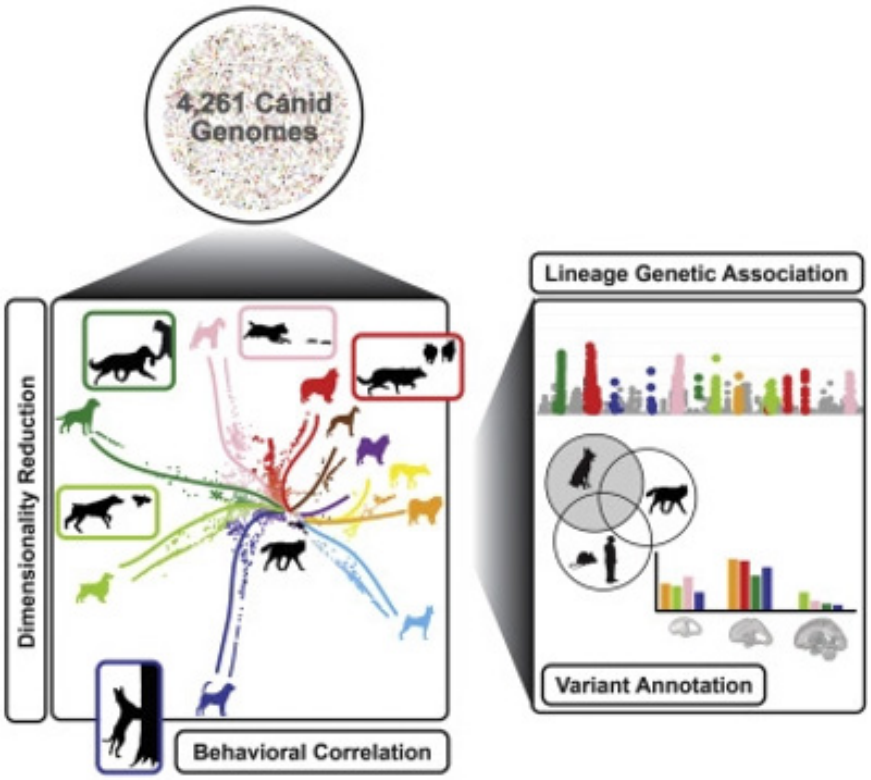
doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03720-6

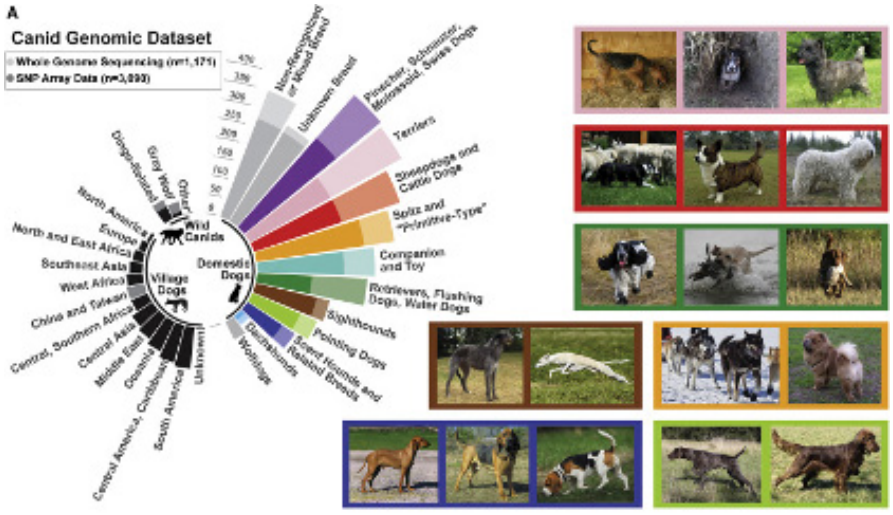
LA GENÉTICA MARCA LA CONDUCTA DE LOS PERROS

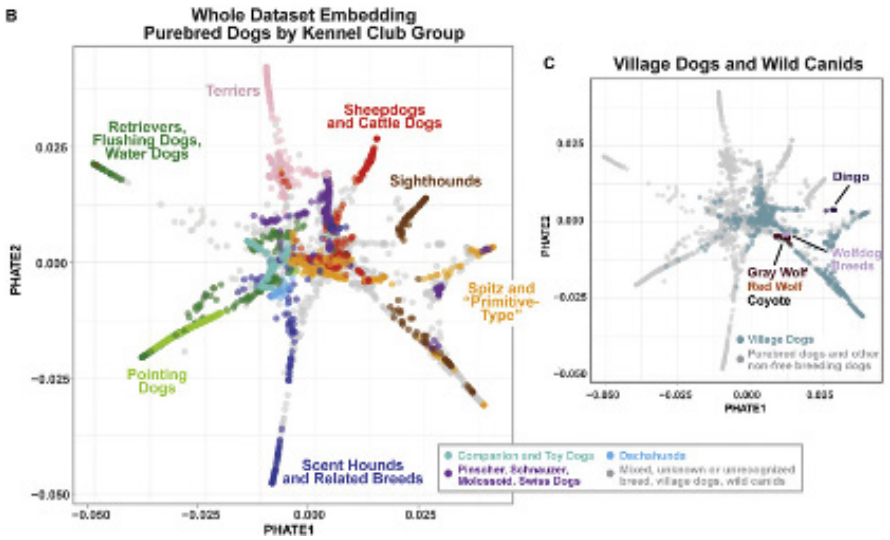
Un análisis que combinó datos de comportamiento de 46 000 perros con secuencias de ADN de 4000 perros ha identificado variantes genéticas relacionadas con sus comportamientos característicos, como nerviosismo o agresión (E. V. Dutrow et al. Cell 185, 4737-4755; 2022).

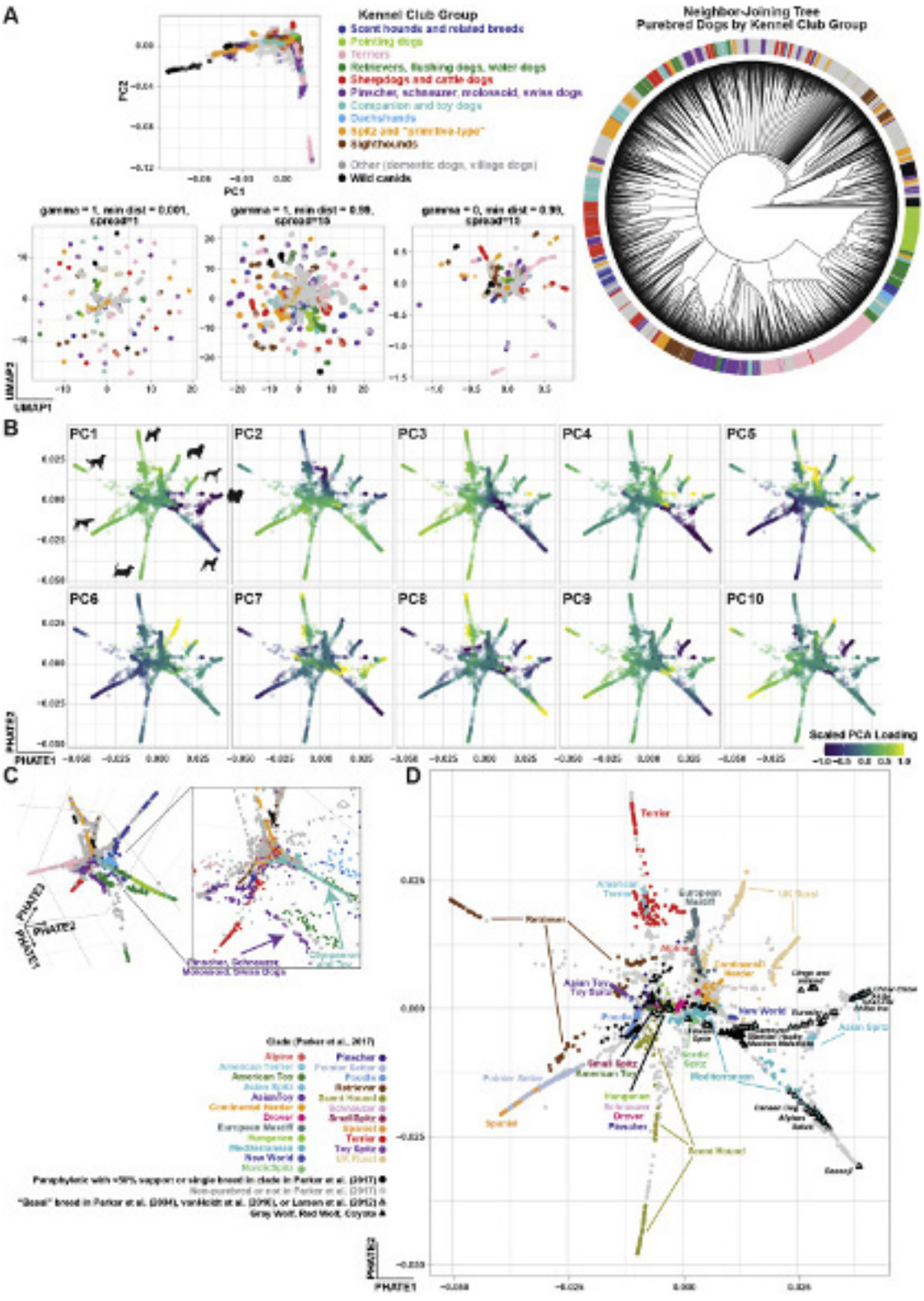
Para rastrear los orígenes genéticos de los rasgos de comportamiento, los investigadores desecharon las categorías de razas convencionales, que se había encontrado que eran un mal predictor del comportamiento, y clasificaron a los perros en diez linajes genéticos. Un análisis de secuencias de ADN asociadas con diferentes comportamientos identificó una serie de variantes relacionadas con el desarrollo del sistema nervioso. Los perros pastores de pastoreo, por ejemplo, tenían genes que, en ratones, están asociados con los instintos de las madres para proteger a sus cachorros.

La cría selectiva de perros domésticos ha generado diversas razas a menudo optimizadas para realizar tareas especializadas. A pesar de la heredabilidad de los rasgos de comportamiento típicos de la raza, la identificación de *loci* causales ha demostrado ser un desafío debido a la complejidad de la estructura de la población canina. **Emily V. Dutrow** y colegas del *Cancer Genetics and Comparative Genomics Branch*, del *National Human Genome Research Institute*, en los *National Institutes of Health* de Bethesda, en Maryland, superaron las dificultades en la identificación de los impulsores genéticos del comportamiento canino mediante el desarrollo de un marco para comprender las relaciones entre las razas y los comportamientos que las definen, utilizando datos genéticos para más de 4 000 cánidos domésticos, semi-salvajes y salvajes y datos de encuestas de comportamiento para más de 46 000 perros. Los autores norteamericanos identificaron diez linajes genéticos caninos principales y sus correlatos de comportamiento y mostraron que la diversificación de la raza está impulsada predominantemente por la variación regulatoria no codificante. Los genes asociados al linaje convergen en redes de co-expresión del desarrollo neurológico, identificando un enriquecimiento asociado al perro pastor para funciones de guía axonal interrelacionadas. Este trabajo presenta un andamio para la diversificación canina que posiciona al perro doméstico como un sistema incomparable para revelar los orígenes genéticos de la diversidad conductual.


4,261 Canid Genomes
Dimensionality Reduction
Behavioral Correlation
Lineage Genetic Association
Variant Annotation


A
Canid Genomic Dataset
Whole Genome Sequencing (n=1,171)
SNP Array Data (n=3,090)
Non-description or Mixed Breed
Unknown Breed
Pinscher, Schnauzer, Molossoid, Swiss Dogs
Terriers
Sheepdogs and Cattle Dogs
Spitz and "primitive-Type"
Companion and Toy
Retrievers, Flushing Dogs, Water Dogs
Sighthounds
Pointing Dogs
Scent Hounds and Related Breeds
Dachshunds
Wolfdogs
Unknown
South America
Central America, Caribbean
Oceania
Middle East
Central Asia
Central, Southern Africa
China and Taiwan
West Africa
Southeast Asia
North and East Africa
Europe
North America
Village Dogs
Domestic Dogs
Wild Canids
Dingo-Australian
Gray Wolf
Dhole


B
Whole Dataset Embedding
Purebred Dogs by Kennel Club Group
Terriers
Sheepdogs and Cattle Dogs
Retrievers, Flushing Dogs, Water Dogs
Sighthounds
Spitz and "Primitive-Type"
Pointing Dogs
Scent Hounds and Related Breeds
PHATE1
PHATE2
C
Village Dogs and Wild Canids
Dingo
Wolfdog Breeds
Gray Wolf
Red Wolf
Coyote
Village Dogs
Companion and Toy Dogs
Dachshunds
Pinscher, Schnauzer, Molossoid, Swiss Dogs



Dutrow EV et al. Domestic dog lineages reveal genetic drivers of behavioral diversification. Cell 185 (25): P4737-4755.E18, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.003.

EVOLUCIÓN DE LOS TESTÍCULOS

Una investigación de núcleos de células testiculares de 11 especies ha revelado genes, tipos de células y fuerzas evolutivas que subyacen a estos cambios.

El testículo es el órgano en el que se producen los espermatozoides a través de un proceso llamado espermatogénesis. Esto consiste en tres fases principales: división mitótica de espermatozoides indiferenciados llamados espermatogonias; división meiótica de células llamadas espermatocitos, que da lugar a espermátidas con el número correcto de cromosomas; y modificaciones estructurales que conducen a la forma final de las células y propiedades moleculares. Como un órgano en rápida evolución que ha sido descrito como el lugar de nacimiento de nuevos genes, el testículo es particularmente intrigante desde un punto de vista evolutivo. Se compone de diversos tipos de células que tienen programas específicos de expresión génica. Sin embargo, debido a limitaciones técnicas pasadas, su evolución se ha estudiado principalmente mediante el análisis de la expresión génica en el órgano en su conjunto. Como tal, los tipos de células, los cambios moleculares y las fuerzas evolutivas que subyacen a la rápida evolución de los testículos han permanecido desconocidos.

Para examinar la evolución de los testículos en mamíferos, se analizaron datos de expresión génica para aproximadamente 90 000 células testiculares de 10 especies en los principales linajes de mamíferos: el ornitorrinco (*Ornithorhynchus anatinus*; del linaje monotrema), una zarigüeya (*Monodelphis domestica*; del linaje marsupial) y el ratón doméstico (*Mus musculus*) y varios primates (de linaje placentario o euteriano). Para comprender mejor la evolución testicular en períodos de tiempo relativamente cortos y en el linaje que incluye a los humanos, se tomaron muestras densas de primates. Se incluyó la mayoría de las especies de simios existentes (el chimpancé occidental, *Pan troglodytes*; bonobo, *Pan paniscus*; gorila, *Gorila gorilla*; y gibón lar, *Hylobates lar*) y dos especies de monos (el macaco rhesus, *Macaca mulatta*; y el tití común, *Callithrix jacchus*). Para reconstruir los estados de expresión génica en el ancestro común de los mamíferos, también se generaron datos para el pollo (*Gallus gallus domesticus*).

Usando los datos de expresión génica, se podrí atribuir la rápida evolución del testículo principalmente a las células espermatogénicas tardías (post-meióticas). En estas células, las restricciones funcionales sobre los cambios en la expresión génica se relajan, lo que permite que la selección impulse la fijación de los cambios genómicos en una población. Se analizó la dinámica de expresión de los cromosomas sexuales durante la espermatogénesis. Estos no se expresan

durante la división celular meiótica en euterios y marsupiales debido a un proceso llamado inactivación meiótica del cromosoma sexual (MSCI), que es crucial para la producción viable de espermatozoides. Se demostró por primera vez la presencia de MSCI en el ornitorrinco, revelando que el mecanismo molecular de este proceso es una característica ancestral de los mamíferos y está presente en los diversos sistemas de cromosomas sexuales de los mamíferos.

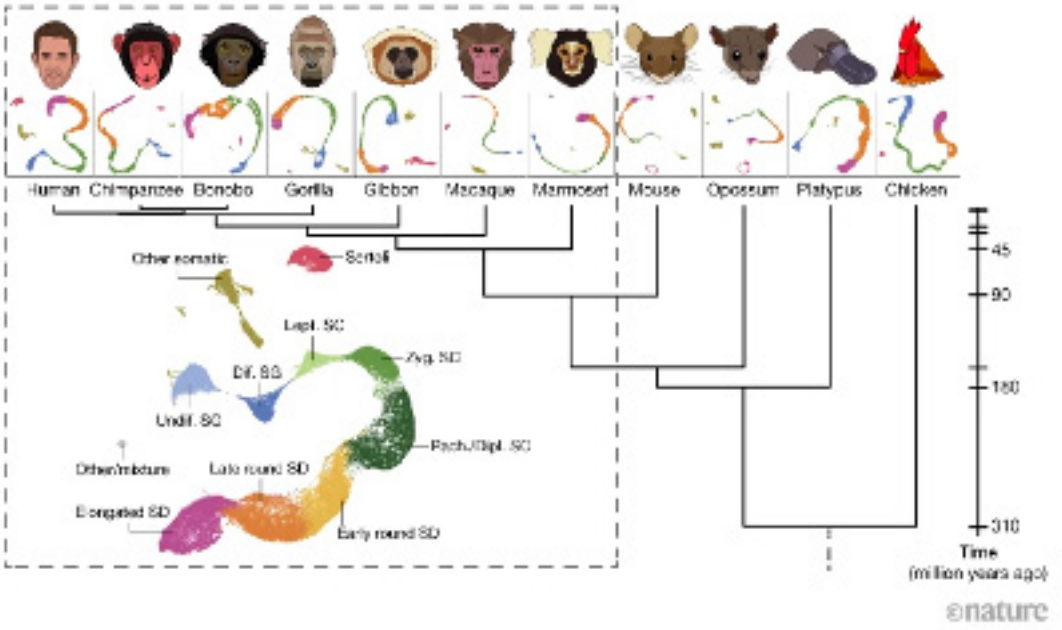
Además de proporcionar información evolutiva fundamental, este trabajo es un recurso extenso para investigar la biología de los testículos y los trastornos de fertilidad asociados. El hallazgo de que el mecanismo de MSCI es común a los mamíferos plantea las preguntas de cuándo y cómo surgió este proceso en el linaje evolutivo que conduce a los mamíferos. En particular, mientras que trabajos anteriores no encontraron evidencia de MSCI en aves, se ha observado un proceso similar en varias especies de animales invertebrados.

Estudios futuros podrían caracterizar la función de los genes con patrones de expresión específicos de la especie, para descubrir cómo estos podrían haber contribuido a la evolución de varios fenotipos testiculares. También será interesante desentrañar las innovaciones reguladoras de genes que subyacen a los cambios en la expresión génica entre especies, especialmente a la luz de la extensa remodelación del material genómico que ocurre durante la espermatogénesis.

En este tour de force técnico, los autores perfilan la expresión génica en núcleos individuales de los testículos de 11 especies de vertebrados para caracterizar la evolución de los tipos de células testiculares. Aspectos particularmente emocionantes, son la investigación de la expresión génica específica del cromosoma sexual y la detección de la inactivación del cromosoma sexual específico del hombre en los cromosomas sexuales del ornitorrinco, un hallazgo que sugiere que este proceso de inactivación puede ser ancestral de los vertebrados.

El advenimiento de las tecnologías unicelulares permitió diseccionar el conocimiento previamente establecido a partir de experimentos de tejido completo, esta vez a nivel de células individuales. Hubo que superar varios desafíos experimentales para generar datos de alta calidad en toda la amplia gama de especies estudiadas. El gran conjunto de datos entre mamíferos también requirió el desarrollo y la aplicación de procedimientos bioinformáticos elaborados. Cabe destacar que, durante la fase de análisis de datos, se publicó un genoma de alta calidad para el ornitorrinco. Esto fue una suerte, dado que este genoma contenía anotaciones sustancialmente mejoradas de los sitios de características genómicas en los cromosomas sexuales, que fueron cruciales para el descubrimiento de la inactivación meiótica del cromosoma sexual en el ornitorrinco.

En este artículo bellamente escrito, los autores presentan la secuenciación de ARN de un solo núcleo de testículos de diez especies de mamíferos y una de aves para estudiar la evolución de la expresión génica durante la espermatogénesis. Este conjunto de datos tiene una resolución significativamente mayor en comparación con los esfuerzos anteriores, y permitió a los autores descubrir las fuerzas evolutivas en las trayectorias de expresión génica. Los análisis específicos de los cromosomas sexuales revelaron, entre otros hallazgos, la inactivación meiótica del cromosoma sexual en los monotremas.



Expresión génica en el testículo adulto. La expresión génica se perfiló en núcleos individuales de los testículos de diez especies de mamíferos y una de aves. Se muestran los animales muestreados y sus relaciones evolutivas. En las gráficas de proyección de relaciones genéticas, los puntos corresponden a núcleos individuales, que están codificados por colores según el tipo de célula y distribuidos de acuerdo con la similitud de sus perfiles de expresión génica, con núcleos más similares más juntos. Esto resalta la diferenciación continua de las células relacionadas con los espermatozoides, desde espermatogonias (SG) hasta espermatocitos (SC) y espermátidas (SD). Las células de Sertoli, que nutren este proceso, y otras células somáticas forman grupos distintos. Los primates y su diagrama de proyección combinada están delineados con una línea discontinua. Dif., diferenciado; dipl., diploteno; lept., leptoteno; paché., paquiteno; undif., indiferenciado; zyg., cigoteno. Crédito: Murat, F. et al./Nature (CC BY 4.0).

Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04221-2

Murat, F. et al. La evolución molecular de la espermatogénesis a través de mamíferos. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-022-05547-7 (2022).

UN MECANISMO PARA HEREDAR EL DAÑO DEL ADN INDUCIDO POR LA RADIACIÓN

Se ha descubierto que el ADN paterno dañado por la radiación causa la muerte de embriones de la segunda generación de gusanos nematodos, pero no de la primera. Los mecanismos propuestos ayudan a explicar la falta observada de tal efecto en humanos. La exposición a la radiación causa daños en el ADN que predisponen a los individuos a mutaciones y cáncer. Sin embargo, si este daño, o sus efectos adquiridos en la edad adulta, pueden transmitirse a las generaciones futuras ha sido controvertido. Hay una falta de evidencia en humanos de los efectos transgeneracionales de la radiación de las bombas atómicas en las ciudades japonesas de Hiroshima y Nagasaki en 1945, o del accidente nuclear de 1986 en Chernobyl, Ucrania. En *Nature*, **Wang et al.** muestran que exponer a los gusanos nematodos machos (*Caenorhabditis elegans*), pero no a las hembras, a la radiación ionizante resulta en la muerte de embriones producidos por generaciones posteriores. El mecanismo propuesto para estos efectos transgeneracionales podría explicar por qué no se observan resultados similares en humanos expuestos a la radiación.

El daño del ADN es omnipresente en condiciones fisiológicas y es una causa probable del envejecimiento. La mayor parte de este daño se repara con precisión a través de una de las múltiples vías de reparación del ADN entrelazadas, o hace que las células gravemente dañadas se sometan a una forma de muerte celular programada conocida como apoptosis. Sin embargo, la reparación del ADN es ocasionalmente errónea, promoviendo la supervivencia celular pero resultando en la formación de mutaciones. Las mutaciones en las células germinales (óvulos y espermatozoides) son la fuente de variación evolutiva, pero también son responsables de la letalidad embrionaria y la enfermedad genética.

Ahora está bien documentado que la principal fuente de variación genética en humanos son las mutaciones en los espermatozoides. La frecuencia de la mutación germinal aumenta con la edad del padre, y la edad paterna en la reproducción se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad genética y una disminución en la esperanza de vida de las hijas. Por lo tanto, esperaríamos que la exposición adulta a la radiación u otros agentes conocidos que dañan el ADN aumentaría el número de mutaciones y produciría efectos adversos en las generaciones posteriores. Pero, como se señaló anteriormente, hay poca evidencia de tales efectos transgeneracionales de la radiación en humanos.

Wang y sus colegas usaron nematodos para estudiar cómo la exposición de los padres a la radiación ionizante afecta a la primera (F1) y segunda (F2) generaciones de progenie. *Caenorhabditis elegans* tiene dos sexos, hermafrodita y masculino. En los experimentos, los machos de *C. elegans* o "hembras" (hermafroditas mutantes que producen solo huevos) fueron irradiados y luego inmediatamente apareados con gusanos sanos del sexo opuesto. En las hembras, este tratamiento causó una alta letalidad embrionaria en la generación F1, pero tuvo poco efecto en la generación F2, que se obtuvo al aparear los gusanos F1 sobrevivientes con gusanos sanos. Por el contrario, la letalidad embrionaria fue baja en la generación F1 producida a partir de machos irradiados, pero fue muy elevada en la generación F2. Esta sorprendente observación de letalidad embrionaria que se salta una generación (estando presente principalmente en F2) de los machos irradiados proporciona evidencia del efecto transgeneracional que se esperaba en personas expuestas a la radiación en Hiroshima, Nagasaki y Chernobyl. Sin embargo, estos efectos transgeneracionales en los gusanos se observaron solo cuando los machos irradiados se aparearon inmediatamente con hembras sanas, y no cuando se retrasó el apareamiento. Los espermatozoides se producen continuamente en *C. elegans*, por lo que este hallazgo indica que solo los espermatozoides maduros se ven afectados por la irradiación. El hallazgo también podría explicar la ausencia de tales efectos en humanos expuestos a la radiación, dado que los humanos masculinos también producen espermatozoides continuamente.

Para obtener más información sobre cómo la letalidad embrionaria omite la generación F1, Wang et al. estudiaron la progenie de los machos irradiados. Los autores encontraron defectos cromosómicos en los embriones y en las células intestinales adultas de estos gusanos, lo que indica que el daño del ADN en la línea germinal paterna de alguna manera había pasado por alto los puntos de control biológicos que normalmente habrían detenido el desarrollo embrionario.

Por lo general, el daño al ADN causado por la radiación ionizante se fija mediante una de las dos vías principales de reparación del ADN: la reparación de recombinación homóloga (HRR) y la unión final no homóloga. Sin embargo, cuando estas vías no están disponibles, se utiliza en su lugar una vía altamente propensa a errores conocida como unión de extremo mediada por la polimerasa theta (TMEJ). Esta vía da lugar a la formación de mutaciones, incluida la variación estructural del genoma causada por el intercambio de secciones de ADN entre cromosomas.

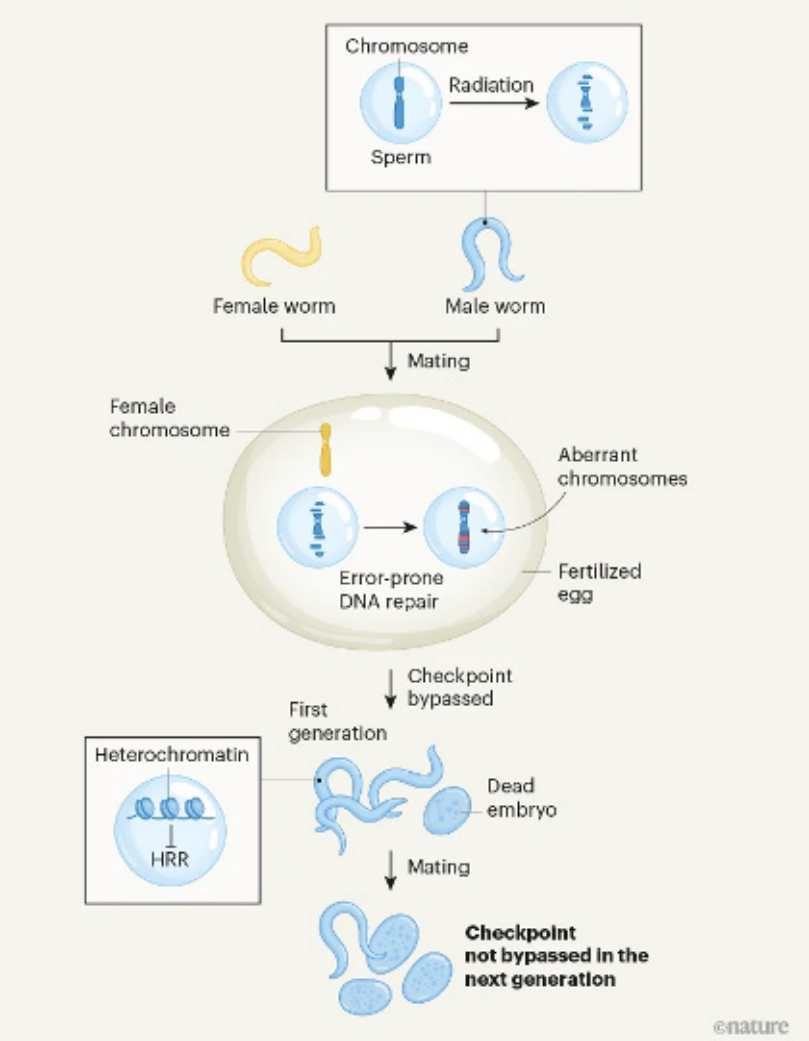
La secuenciación del genoma completo de Wang y sus colegas de la generación de gusanos F1 afectada descubrió un número inusualmente grande de tales variantes estructurales del genoma, la firma de la reparación TMEJ. Por lo tanto, los autores concluyen que la reparación de TMEJ previene la letalidad embrionaria de los gusanos F1 al hacer que su ADN sea resistente a los puntos de control de daño que abortan el desarrollo embrionario de la progenie F1 de las hembras irradiadas. Sorprendentemente, los autores observan la misma firma mutacional de la reparación de TMEJ en secuencias de genoma completo humano, lo que indica que los procesos identificados en *C. elegans* se conservan evolutivamente y podrían contribuir a la diversidad genética en la evolución.

El conjunto final de experimentos de los autores buscó explicar cómo la letalidad embrionaria aumenta notablemente en la generación F2 producida a partir de machos irradiados. Wang et al. se centraron en los cambios moleculares en la generación F1, y observaron una alta expresión de ciertas proteínas que tienen

un papel en la formación de ADN compactado (heterocromatina), incluyendo la proteína heterocromatina-1 (HPL-1) y algunas proteínas 'enlazadoras de histonas'. Sorprendentemente, cuando HPL-1 o la proteína enlazadora de histonas HIS-24 se agotó en gusanos machos parentales irradiados, se evitó la letalidad embrionaria transgeneracional. Por el contrario, no se produjo tal prevención cuando la generación F1 también carecía de la vía de reparación HRR relativamente libre de errores. Estos hallazgos llevaron a los autores a concluir que el daño del ADN heredado paterno se asocia con una formación elevada de heterocromatina, lo que impide que las células de la línea germinal utilicen maquinaria precisa de reparación del ADN. Esto, a su vez, conduce a mutaciones estructurales en el genoma que resultan en letalidad embrionaria en la generación F2.

Tomados en conjunto, los hallazgos de Wang y sus colegas establecen un mecanismo para la herencia transgeneracional del daño del ADN. También ofrecen una explicación potencial para la falta de efectos transgeneracionales de la radiación en los seres humanos, que ahora puede explicarse por el retraso en la concepción después de la exposición. Curiosamente, el trabajo también plantea la posibilidad de que la letalidad embrionaria transgeneracional podría prevenirse inhibiendo la formación de heterocromatina. La investigación futura debe investigar si procesos similares ocurren realmente en humanos, y si la HRR puede promoverse para aumentar la estabilidad del genoma.

Finalmente, Wang y sus colegas observaron un retraso en el desarrollo embrionario de la progenie F1 de los machos irradiados, pero no analizaron los rasgos de estos animales más profundamente, por ejemplo, midiendo su esperanza de vida. Una vía interesante para el trabajo futuro será investigar si la acumulación de mutaciones relacionadas con el envejecimiento y el daño del ADN tiene otros efectos en esta progenie y en las generaciones posteriores. Las respuestas podrían tener implicaciones para la salud reproductiva masculina en humanos.



Herencia transgeneracional del daño del ADN inducido por radiación de gusanos nematodos machos. Wang et al. expusieron nematodos masculinos (*Caenorhabditis elegans*) a radiación ionizante, dañando el ADN en los espermatozoides de los animales. Los gusanos se aparearon inmediatamente con "hembras" sanas (gusanos hermafroditas mutantes que solo producen huevos). Los autores encontraron que el ADN paterno dañado es reparado por un mecanismo propenso a errores en los óvulos fertilizados. Esto da como resultado la formación de cromosomas aberrantes que, sin embargo, evitan los puntos de control biológico en el embrión resultante, lo que permite que la mayoría de los embriones se conviertan en gusanos adultos. Sin embargo, el ADN en las células de germen cal (óvulos y espermatozoides) de esta primera generación de gusanos adopta una forma compactada (conocida como heterocromatina), que bloquea la reparación adicional del ADN por una vía libre de errores (reparación de recombinación homóloga; HRR). Cuando estos gusanos se aparean con gusanos sanos, su ADN no pasa por alto los puntos de control en los embriones resultantes, la mayoría de los cuales mueren.

Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04449-y

Wang, S., Meyer, D. H. & Schumacher, B. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-022-05544-w (2022).

LAS CÉLULAS SENESCENTES DAÑAN EL CUERPO DURANTE TODA LA VIDA

Las células en un estado de crecimiento detenido, llamado senescencia, se han caracterizado en el músculo esquelético en ratones. Las células senescentes promueven la inflamación y bloquean la regeneración, y por lo tanto pueden inducir cambios dañinos en el músculo envejecido. Durante mucho tiempo se pensó que el envejecimiento era inevitable, pero cada vez se argumenta más que el tratamiento para prevenirlo es factible. De particular interés para tales tratamientos son las células "senescentes" que se acumulan con la edad, células que han dejado de dividirse y, en cambio, se vuelven aparentemente latentes, en un estado de crecimiento detenido. Pero ha resultado difícil aislar las células senescentes, lo que impide que los investigadores comprendan completamente su comportamiento a lo largo de la vida. **Moiseeva et al.** presentan un enfoque para aislar células senescentes de ratones. Sus análisis posteriores revelan que las células causan inflamación, impidiendo la regeneración del músculo esquelético incluso en animales jóvenes (un entorno en el que anteriormente se suponía que las células eran beneficiosas). El trabajo agrega peso a la idea de que la eliminación de células senescentes podría ayudar a combatir el envejecimiento.

Las células senescentes constituyen un pequeño porcentaje del cuerpo, incluso en individuos mayores, y sin embargo, causan un daño importante al secretar proteínas de señalización a través de un proceso llamado fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP). El SASP induce fibrosis, el engrosamiento y la cicatrización del tejido, y bloquea las funciones de las células vecinas sanas. Como tal, se cree que las células senescentes contribuyen a muchas enfermedades y efectos secundarios no deseados del envejecimiento. Estos efectos secundarios incluyen sarcopenia, una disminución asociada a la edad en la masa y función del músculo esquelético que ocurre a medida que el músculo esquelético envejecido es reemplazado por grasa y tejido fibrótico, lo que apunta a una incapacidad del músculo para repararse a sí mismo. Por el contrario, el músculo esquelético joven sano tiene una notable capacidad regenerativa, incluso después de una lesión. Moiseeva et al. se propusieron investigar cómo la presencia de células senescentes podría ser la base de la disminución de la capacidad del músculo esquelético para regenerarse con la edad en ratones.

El primer desafío fue aislar selectivamente las células senescentes del tejido muscular. La enzima β-galactosidasa asociada a la senescencia (SA-β-gal) es altamente activa en las células senescentes. Los autores recolectaron tejido

muscular que había sido dañado previamente y lo trataron con un sustrato fluorogénico que emite fluorescencia cuando es escindido por SA-β-gal. Esto les permitió separar las células senescentes fluorescentes de otras células utilizando un enfoque bien establecido llamado clasificación celular activada por fluorescencia. El grupo observó muchas más células senescentes en el tejido envejecido que en el tejido joven después de la lesión. También utilizaron su estrategia de marcado celular para identificar y estudiar las posiciones de las células en el tejido lesionado *in vivo*.

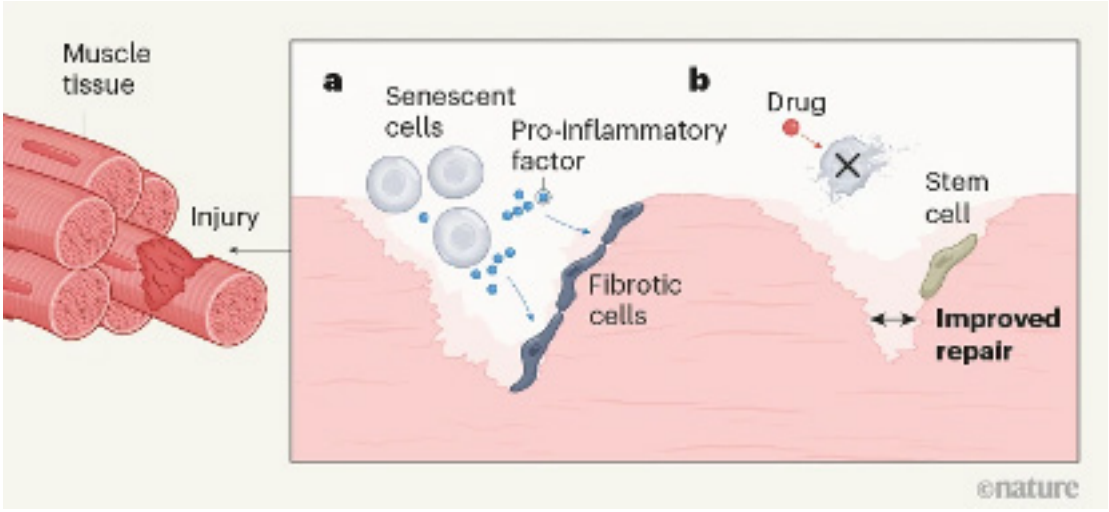
La regeneración de tejidos requiere tanto células madre como células "nicho" circundantes, que pueden influir en el comportamiento de las células madre. Moiseeva y sus colegas examinaron la expresión génica y la cromatina (el complejo ADN-proteína en el que el material genético se empaqueta en el núcleo) en las poblaciones de células senescentes de animales jóvenes y viejos. Descubrieron que las células senescentes, incluso las de animales jóvenes, forman parte del nicho y tienen características que promueven la inflamación, que están asociadas con disminuciones de salud relacionadas con la edad. Los autores demostraron que varios tipos diferentes de células dan lugar a células senescentes, incluidas las células madre del músculo esquelético, las células mieloides y las células fibroadipogénicas, la última de las cuales puede promover la inflamación, la deposición de grasa y la fibrosis en animales de edad avanzada.

El descubrimiento del grupo de que el número de células senescentes aumentó drásticamente después del daño destaca un mecanismo que podría explicar por qué algunas personas mayores se ven más afectadas por los procesos de envejecimiento que otras: si han tenido una lesión, podrían estar presentes más células senescentes en sus músculos. En línea con esta idea, el músculo geriátrico del ratón que había sido lesionado y, por lo tanto, albergaba células senescentes, era menos capaz de inducir fuerza que el tejido geriátrico no lesionado, incluso después de que la lesión se hubiera reparado. Sin embargo, la fuerza del músculo se mejoró al administrar a los animales dasatinib y quercetina, medicamentos que pueden matar las células senescentes. Esto muestra que la eliminación de células senescentes puede mejorar la función muscular.

Moiseeva et al. encontraron que la eliminación de células senescentes también mejoró la reparación muscular en animales más jóvenes. Este hallazgo fue algo sorprendente, porque la senescencia no suele asociarse con animales (o personas) más jóvenes. Por lo tanto, el resultado sugiere que las estrategias para eliminar las células senescentes también podrían ayudar a las personas más jóvenes a recuperarse de una lesión muscular.

Para explorar el mecanismo por el cual las células senescentes bloquean la regeneración muscular, el grupo perfiló aún más la expresión génica en las células y encontró una disminución en la expresión de genes relacionados con la función de los orgánulos productores de energía llamados mitocondrias, y un aumento en los genes inflamatorios, entre otros cambios. En particular, los genes estimulados por interferón (que están asociados con la inflamación) están regulados al alza tanto en el envejecimiento como en la senescencia. Además, los autores encontraron cambios en la producción de colágeno, que previamente se han relacionado con la fibrosis. La fibrosis interfiere con la regeneración al crear el equivalente de tejido cicatricial, en lugar de tejido normal competente. En el caso del músculo esquelético, se forma tejido fibrótico en lugar de fibras musculares, lo que afecta la función muscular.

Los hallazgos de Moiseeva y sus colegas indican que las células senescentes desencadenan la inflamación y bloquean la regeneración a lo largo de la vida del animal, y en particular parecen ser responsables de muchos de los cambios perjudiciales encontrados en el músculo esquelético envejecido. También se ha demostrado que los cambios en la expresión génica observados por los autores ocurren en las células del tejido envejecido en general, lo que indica que los cambios inducidos por la edad podrían ser impulsados por células senescentes. No se sabía previamente que la senescencia podría ser el principal impulsor de los cambios genéticos relacionados con la edad. Por lo tanto, el trabajo da una nueva justificación a la estrategia de buscar tratamientos que eliminen selectivamente las células senescentes para combatir la debilidad muscular relacionada con la edad.



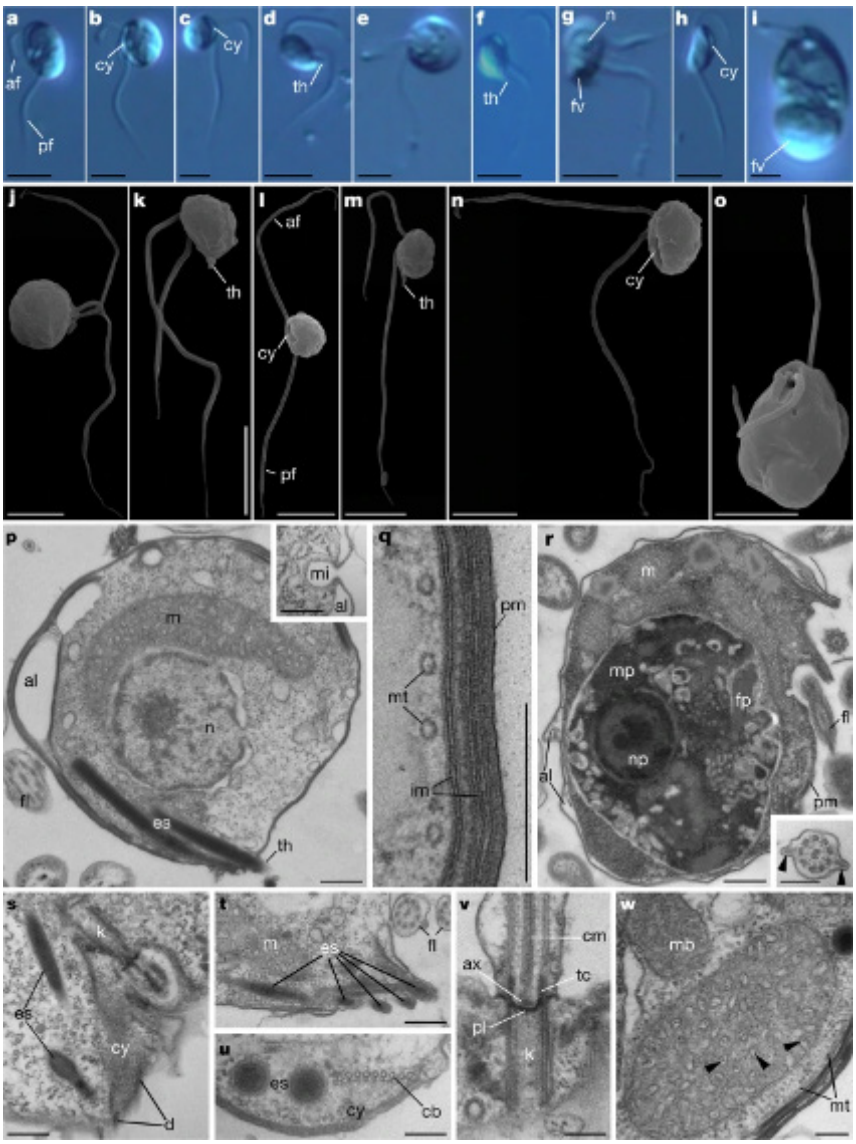
Las células senescentes inhiben la recuperación de una lesión. Moiseeva et al. han analizado poblaciones de células senescentes en músculo lesionado de ratones de diversas edades. (a) Encontraron que, independientemente de la edad, la lesión conduce a un aumento en el número de células senescentes (con el aumento mucho más pronunciado en animales más viejos, no se muestra). Las células producen factores que desencadenan la inflamación del tejido y conducen a la formación de tejido fibrótico (cicatriz), impidiendo la regeneración muscular. (b) Cuando los autores dieron a los animales medicamentos que matan las células senescentes, encontraron una mejor reparación muscular por las células madre.

Nature 613, 30-31 (2023). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04430-9

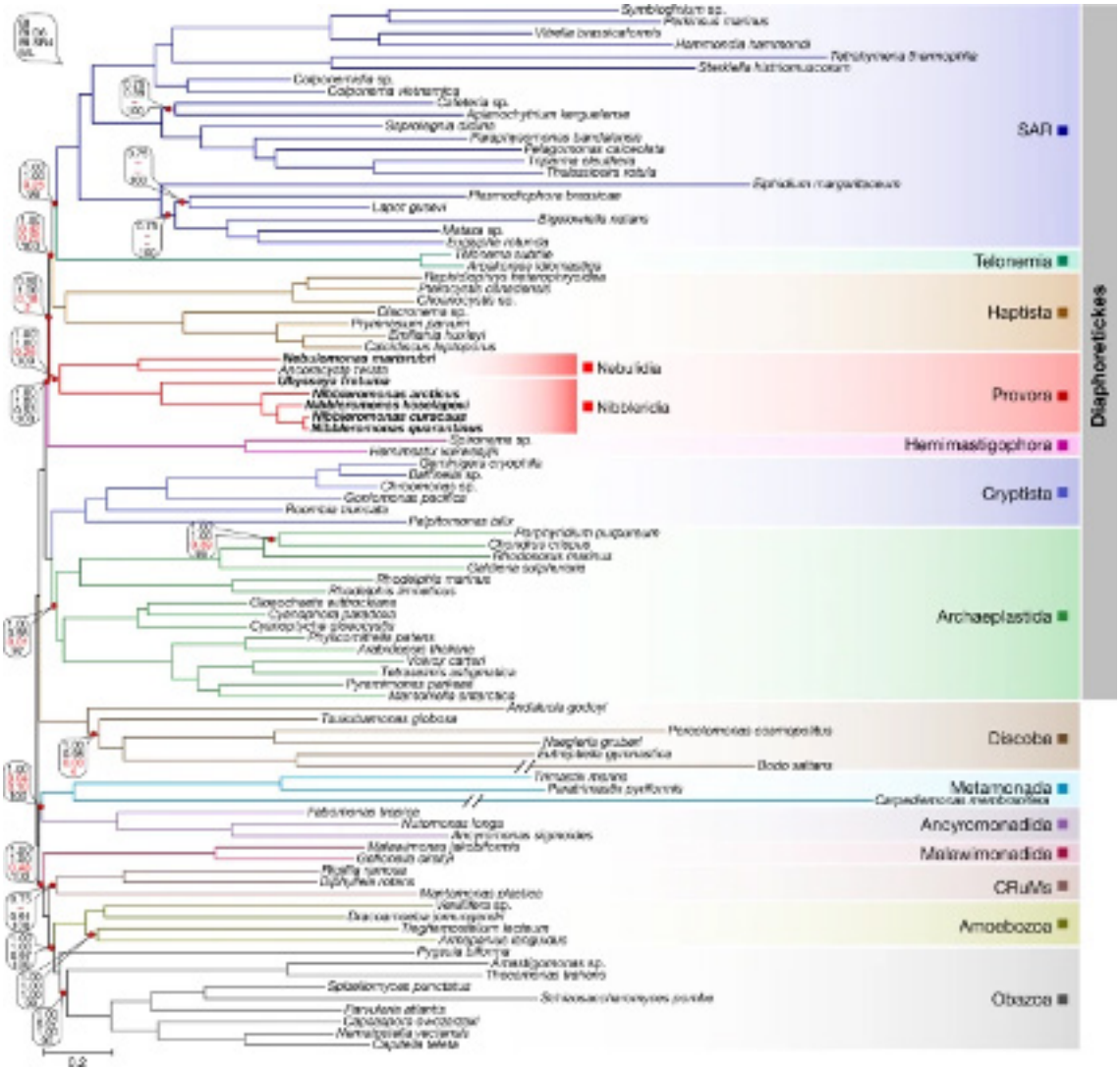
Moiseeva, V. et al. Nature 613, 169–178 (2023).

LOS DEPREDADORES MICROBIANOS FORMAN UN NUEVO SUPERGRUPO DE EUCARIOTAS DENOMINADO *PROVORA*

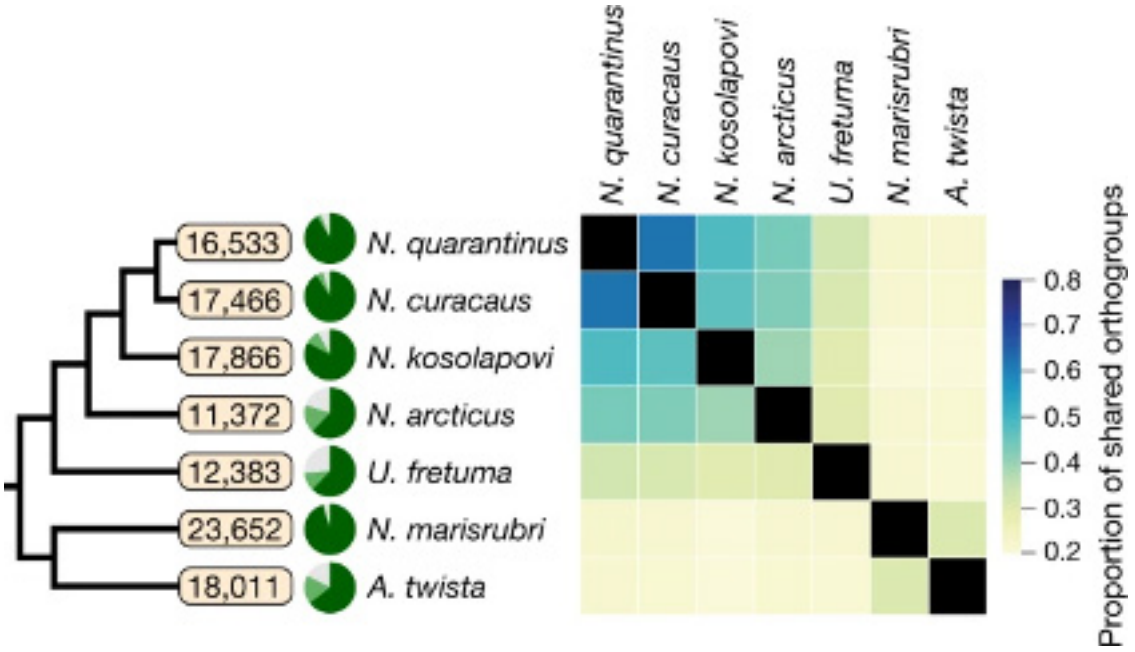
La filogenética molecular de eucariotas microbianos ha remodelado el árbol de la vida mediante el establecimiento de amplias divisiones taxonómicas, denominadas supergrupos, que reemplazan los reinos tradicionales de animales, hongos y plantas, y abarcan una amplitud mucho mayor de diversidad eucariota. La gran mayoría de las especies recién descubiertas caen en un pequeño número de supergrupos conocidos. Recientemente, sin embargo, se han descrito un puñado de especies sin una relación clara con otros supergrupos, lo que plantea preguntas sobre la naturaleza y el grado de diversidad no descubierta, y expone las limitaciones de la exploración estrictamente molecular. **Denis V. Tikhonenkov** y colegas del *Papanin Institute for Biology of Inland Waters* y de la *Russian Academy of Sciences* en Borok, y del *AquaBioSafe Laboratory* de la *University of Tyumen*, en la Federación Rusa, informan sobre diez cepas previamente no descritas de depredadores microbianos aislados a través del cultivo que colectivamente forman un nuevo supergrupo diverso de eucariotas, denominado *Provora*. El supergrupo *Provora* es genética, morfológica y conductualmente distinto de otros eucariotas, y comprende dos clados divergentes de depredadores, *Nebulidia* y *Nibbleridia*, que son superficialmente similares entre sí, pero difieren fundamentalmente en ultraestructura, comportamiento y contenido genético. Estos depredadores están distribuidos globalmente en ambientes marinos y de agua dulce, pero son numéricamente raros y, en consecuencia, han sido pasados por alto por las encuestas de diversidad molecular. En la era de los análisis de alto rendimiento, la investigación de la diversidad eucariota sigue siendo indispensable para el descubrimiento de eucariotas raros pero ecológicamente y evolutivamente importantes.



Células vivas, visualizadas por microscopía óptica, mostrando *U. fretuma* (a,b), *Nibbleromonas arcticus* (c,d), *Nibbleromonas kosolapovi* (e), *Nibbleromonas curacaus* (f), *Nibbleromonas quarantinus* (g,h), *N. marisrubri* (i). j-o, Células, visualizadas por microscopía electrónica de barrido, mostrando U. fretuma (j), N. arcticus (k), N. kosolapovi (l,m), N. quarantinus (n), *N. marisrubri* (o). p–w, Secciones celulares, visualizadas por microscopía electrónica de transmisión (ejemplificada por N. quarantinus (p,q,s–w) y N. arcticus (r)). p, Sección a través de la parte media de la celda hambrienta, mostrando la no uniformidad de las cubiertas celulares y la espina; El recuadro muestra una sección longitudinal de un microporo con alvéolos típicos. q, Revestimientos complejos multimembrana con microtúbulos subyacentes. r, Celda con presa engullida; El recuadro muestra una sección transversal del flagelo posterior con dos pliegues longitudinales (puntas de flecha). s, Sección a través de la base del flagelo y el surco ventral citoestomal con "dentículos" sobresalientes. t, Sección longitudinal de una espina con cinco extrusomas. u: Sección transversal de la banda citoestomal de los microtúbulos con la placa orientada hacia el surco ventral citoestomal. v, Sección longitudinal del cinetosoma y zona de transición del flagelo. w, Mitocondria con crestas en forma de saco que contienen inclusiones filamentosas (puntas de flecha) y un microcuerpo. FA: flagelo anterior; alvéolos; hacha, axosoma del flagelo; CB: banda citostomal de microtúbulos; cm: microtúbulos centrales del flagelo; cy: surco ventral citoestomal; d: dentículos; es: extrusomas; FL: flagelo; FP: flagelo de presa; fv: vacuola alimentaria; IM: membranas internas; K: cinetosoma del flagelo; M: mitocondria; MB: microcuerpo; mi: microporo; MP: mitocondria de presa; MT: microtúbulos; n: núcleo; NP: núcleo de presa; PF: flagelo posterior; PL: placa transversal; PM: membrana plasmática; TC: cilindro de transición; th, espina. Barras de escala, 3 µ m (a–o), 400 nm (p, imagen principal), 100 nm (p, recuadro), 400 nm (r, imagen principal), 150 nm (r, recuadro) y 200 nm (q y s–w). Estos experimentos se repitieron 50 (a-i) y 3 (j-w) veces con resultados similares.



Filogenia de eucariotas reconstruida con un conjunto de datos concatenados de 320 genes.



Diversidad estimada de familias de genes en *Provora*.

Tikhonenkov, D.V., Mikhailov, K.V., Gawryluk, R.M.R. et al. Microbial predators form a new supergroup of eukaryotes. Nature 612, 714–719 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05511-5.

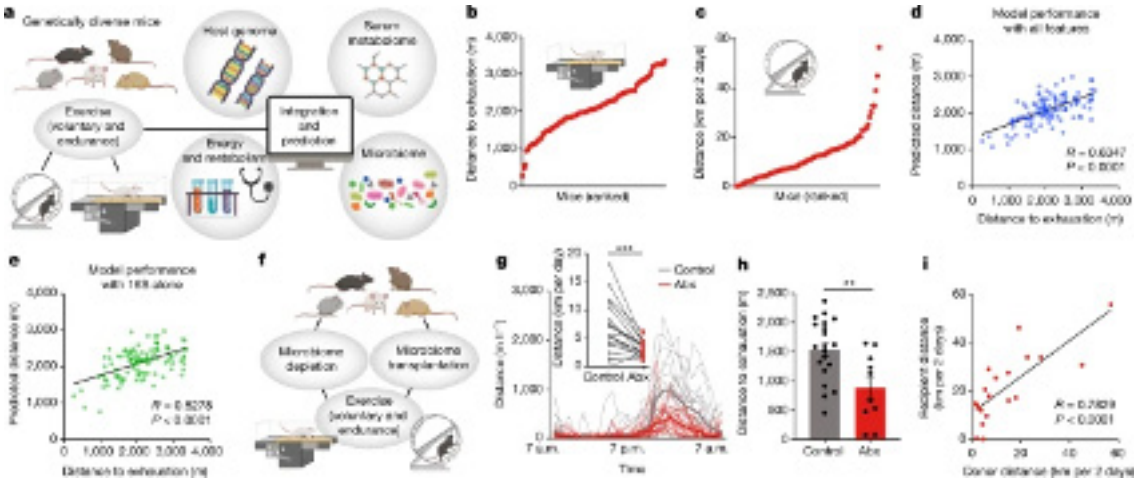
HEREDABILIDAD DE LOS HÁBITOS DE CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL

El consumo de tabaco y alcohol son comportamientos hereditarios asociados con el 15% y el 5.3% de las muertes en todo el mundo, respectivamente, debido en gran medida al amplio aumento del riesgo de enfermedad y lesiones. Estas sustancias se utilizan en todo el mundo, sin embargo, los estudios de asociación de todo el genoma se han centrado principalmente en individuos de ascendencia europea. **Gretchen R. B. Saunders** y colegas del Departamento de Psicología de la Universidad de Minnesota en Minneapolis, analizaron la diversidad genética global a través de 3.4 millones de individuos de cuatro categorías principales de ascendencia global (aproximadamente el 21% no europeos) para impulsar el descubrimiento y el mapeo fino de los *loci* genómicos asociados con el consumo de tabaco y alcohol, entender la función de estos *loci* a través de estudios de asociación de transcriptoma conscientes de la ascendencia, y para evaluar la arquitectura genética y el poder predictivo del riesgo poligénico dentro y entre las poblaciones. Estos autores norteamericanos vieron que los aumentos en el tamaño de la muestra y la diversidad genética mejoraron la identificación del *locus* y la resolución del mapeo fino, y que una gran mayoría de las 3823 variantes asociadas (de 2143 *loci*) mostraron tamaños de efecto consistentes en todas las dimensiones de ascendencia. Sin embargo, las puntuaciones de riesgo poligénico desarrolladas en una ascendencia tuvieron un desempeño deficiente en otras, destacando la necesidad continua de aumentar los tamaños de muestra de diversas ascendencias para obtener cualquier beneficio potencial de la predicción poligénica.

Saunders, G.R.B., Wang, X., Chen, F. et al. Genetic diversity fuels gene discovery for tobacco and alcohol use. Nature 612, 720–724 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05477-4.

UNA RUTA INTESTINO-CEREBRO DEPENDIENTE DEL MICROBIOMA REGULA LA MOTIVACIÓN PARA EL EJERCICIO

El ejercicio ejerce una amplia gama de efectos beneficiosos para una fisiología saludable. Sin embargo, los mecanismos que regulan la motivación de un individuo para participar en la actividad física siguen sin entenderse completamente. Un factor importante que estimula la participación en el ejercicio competitivo y recreativo es el placer motivador derivado de la actividad física prolongada, que se desencadena por cambios neuroquímicos inducidos por el ejercicio en el cerebro. **Lenka Dohnalová** y colegas de los Departamentos de Microbiología e Inmunología y del *Institute for Obesity, Diabetes and Metabolism* de la *Perelman School of Medicine* en la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia, y del *Institute for Molecular Bio Science, Goethe University Frankfurt*, y del *Loewe Center for Translational Biodiversity Genomics* en Frankfurt, Alemania, descubrieron una conexión intestino-cerebro en ratones que mejora el rendimiento del ejercicio al aumentar la señalización de dopamina durante la actividad física. La producción dependiente del microbioma de metabolitos endocannabinoides en el intestino estimula la actividad de las neuronas sensoriales que expresan TRPV1 y, por lo tanto, eleva los niveles de dopamina en el cuerpo estriado ventral durante el ejercicio. La estimulación de esta vía mejora el rendimiento en carrera, mientras que el agotamiento del microbioma, la inhibición periférica del receptor endocannabinoide, la ablación de las neuronas aferentes espinales o el bloqueo de la dopamina abrogan la capacidad de ejercicio. Estos hallazgos indican que las propiedades gratificantes del ejercicio están influenciadas por los circuitos interoceptivos derivados del intestino y proporcionan una explicación dependiente del microbioma para la variabilidad interindividual en el rendimiento del ejercicio. Este estudio también sugiere que las moléculas interoceptomiméticas que estimulan la transmisión de señales derivadas del intestino al cerebro pueden mejorar la motivación para el ejercicio.

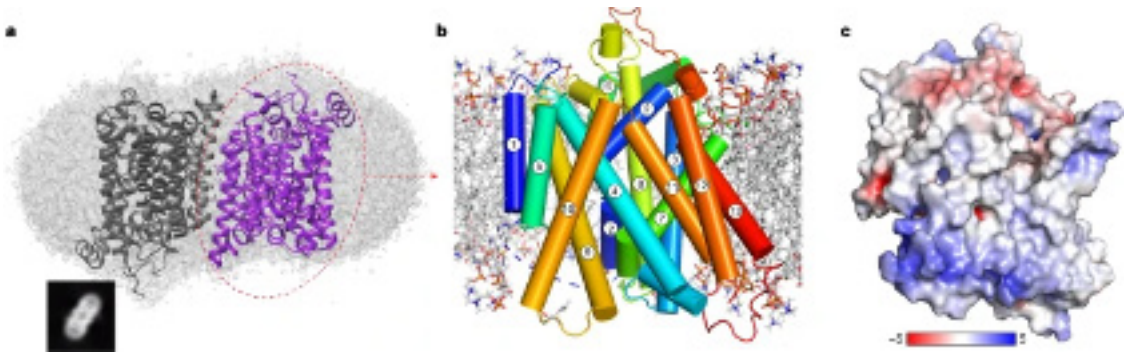


Impacto del microbioma intestinal en el rendimiento del ejercicio en ratones genéticamente y metagenómicamente diversos.

Dohnalová, L., Lundgren, P., Carty, J.R.E. et al. A microbiome-dependent gut–brain pathway regulates motivation for exercise. Nature 612, 739–747 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05525-z.

INFORMACIÓN ESTRUCTURAL SOBRE EL MECANISMO DEL SIMPORTADOR DE SODIO/YODO

El simportador de sodio/yodo (NIS) es la proteína esencial de la membrana plasmática que media el transporte activo de yodo (I^-) a la glándula tiroides, el primer paso en la biosíntesis de las hormonas tiroideas, los reguladores maestros del metabolismo intermediario. NIS acopla la translocación hacia adentro de I^- contra su gradiente electroquímico al transporte hacia el interior de Na^+ por su gradiente electroquímico. Durante casi 50 años antes de su identificación molecular, la NIS fue la molécula en el centro de la radioterapia interna contra el cáncer más eficaz: el tratamiento con radioyoduro ($131I^-$) para el cáncer de tiroides. Las mutaciones en NIS causan hipotiroidismo congénito, que debe tratarse inmediatamente después del nacimiento para prevenir el retraso en el crecimiento y la deficiencia cognitiva. **Silvia Ravera** y colegas del *Department of Molecular Physiology and Biophysics,* de la *Vanderbilt University* de Nashville, identificaron tres estructuras de NIS de rata, determinadas por microscopía crioelectrónica de una sola partícula: una sin sustratos unidos; uno con dos Na^+ y uno I^- enlazados; y uno con un Na^+ y el perrenato de oxianión unido. Los análisis estructurales, la caracterización funcional y los estudios computacionales muestran los sitios de unión al sustrato y los residuos clave para la actividad de transporte. Estos resultados arrojan información sobre cómo NIS selecciona, acopla y transloca aniones, estableciendo así un marco para comprender la función NIS, y cómo transporta diferentes sustratos con diferentes estequiometrías y libera sustratos de su cavidad de unión al sustrato en el citosol.

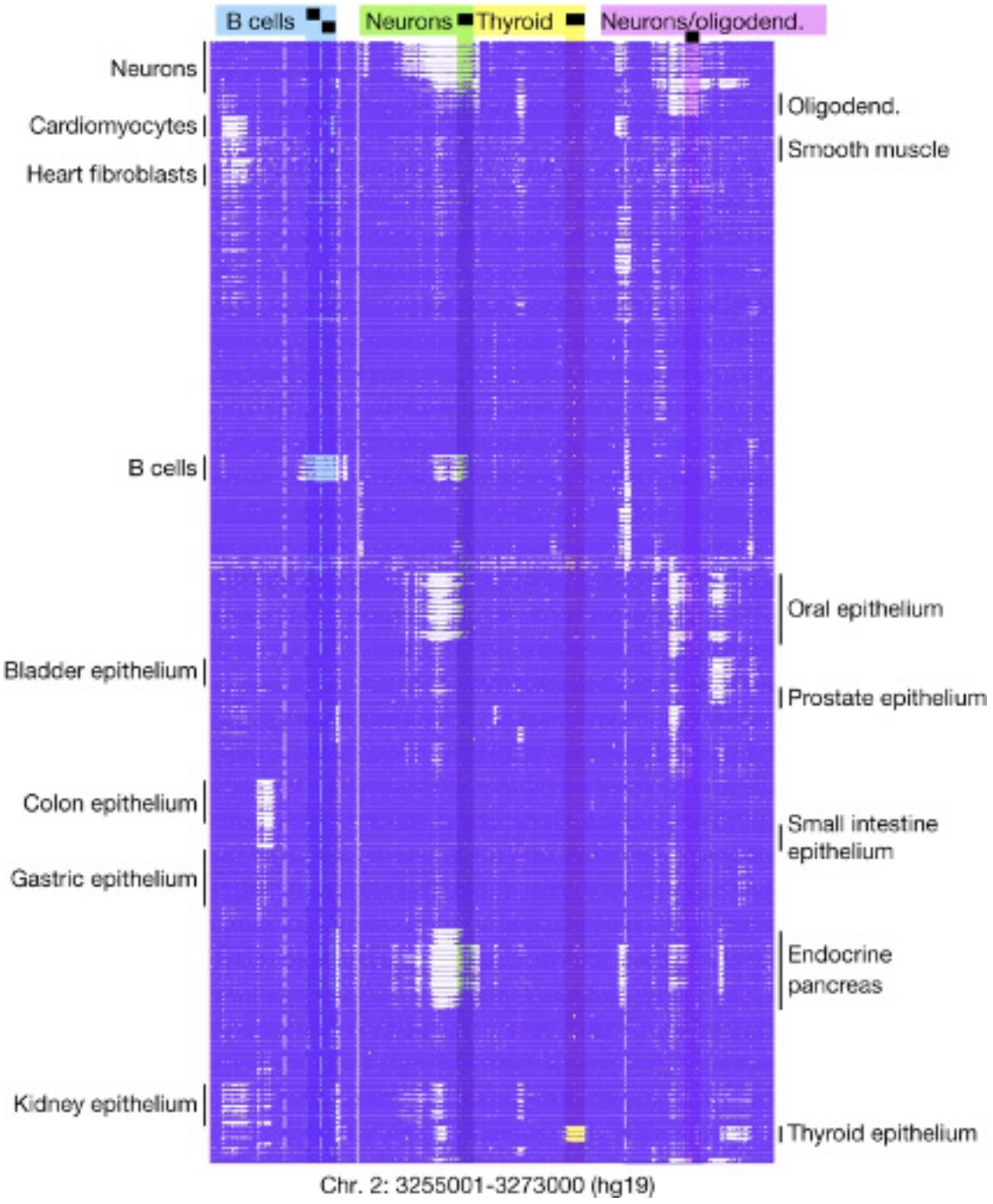


Estructura de los NIS.

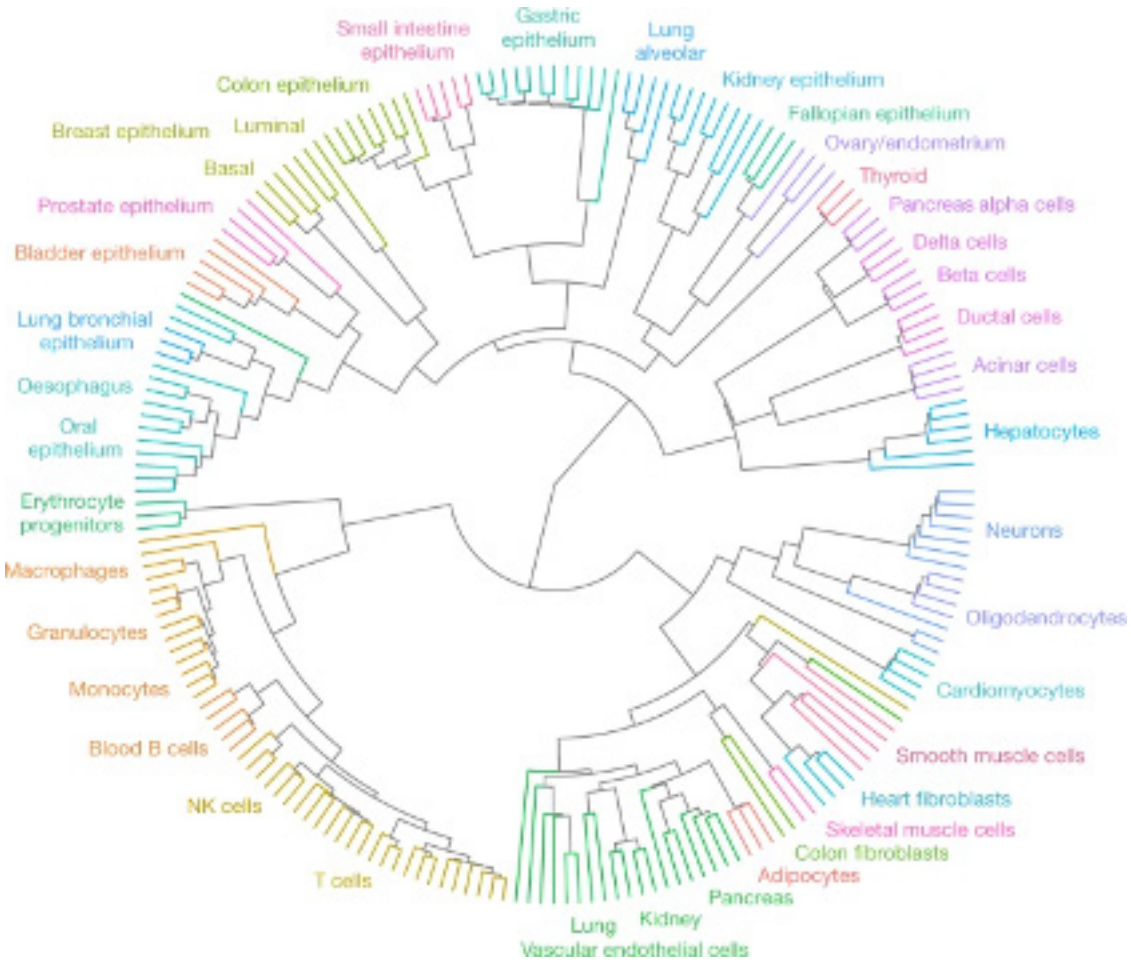
Ravera, S., Nicola, J.P., Salazar-De Simone, G. et al. Structural insights into the mechanism of the sodium/iodide symporter. Nature 612, 795-801 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05530-2.

UN ATLAS DE METILACIÓN DEL ADN DE TIPOS NORMALES DE CÉLULAS HUMANAS

La metilación del ADN es una marca epigenética fundamental que gobierna la expresión génica y la organización de la cromatina, proporcionando así una ventana a la identidad celular y los procesos de desarrollo. Los conjuntos de datos actuales suelen incluir solo una fracción de los sitios de metilación y a menudo se basan en líneas celulares que sufrieron cambios masivos en el cultivo o en tejidos que contienen mezclas no especificadas de células**. Netanel Loyfer** y colegas de la *School of Computer Science and Engineering,* de la *Hebrew University* de Jerusalem, describen un atlas del metiloma humano, basado en la secuenciación profunda de bisulfito de genoma completo, que permite el análisis a nivel de fragmento a través de miles de marcadores únicos para 39 tipos de células clasificadas a partir de 205 muestras de tejido sano. Las réplicas del mismo tipo de célula son más del 99.5% idénticas, lo que demuestra la robustez de los programas de identidad celular a la perturbación ambiental. La agrupación no supervisada del atlas recapitula los elementos clave de la ontogenia tisular e identifica los patrones de metilación retenidos desde el desarrollo embrionario. Los *loci* no metilados de forma única en un tipo de célula individual a menudo residen en potenciadores transcripcionales y contienen sitios de unión al ADN para reguladores transcripcionales específicos de tejido. Los *loci* hipermetilados únicos son raros y están enriquecidos para islas CpG, objetivos Polycomb y sitios de unión CTCF, lo que sugiere un nuevo papel en la configuración del bucle de cromatina específico del tipo de célula. El atlas proporciona un recurso esencial para el estudio de la regulación génica y las variantes genéticas asociadas a enfermedades, y una gran cantidad de biomarcadores potenciales específicos de tejido para su uso en biopsias líquidas.



Atlas de metilación del cuerpo humano adulto.



Agrupación aglomerativa del linaje de tipos de células sanas.

Loyfer, N., Magenheim, J., Peretz, A. et al. A DNA methylation atlas of normal human cell types. Nature 613, 355-364 (2023). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05580-6.

PROMETEDORES RESULTADOS DEL TRASPLANTE MITOCONDRIAL

Por primera vez en el mundo, seis niños con trastornos raros causados por deleciones en los genomas de sus mitocondrias, los compartimentos celulares esenciales para la generación de energía, han sido tratados con éxito con mitocondrias de madres donantes. Los médicos transfirieron mitocondrias sanas a las células madre hematopoyéticas de los niños, que dan lugar a las células sanguíneas del cuerpo. Después del tratamiento, las pruebas mostraron que algunos de los niños eran más fuertes y habían alcanzado pesos más saludables, y los cuidadores dijeron que pasaban más tiempo despiertos y jugando. Se espera que un ensayo clínico del enfoque, conocido como terapia de aumento mitocondrial, comience el próximo año.

Jacoby E et al. Mitochondrial augmentation of hematopoietic stem cells in children with single large-scale mitochondrial DNA deletion syndromes. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE; 21 Dec 2022; Vol 14, Issue 676. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo3724.

GENÉTICA DE LA DOMESTICACIÓN DEL GATO

La domesticación de gatos probablemente se inició como una relación simbiótica entre los gatos monteses (subespecie *Felis silvestris*) y los pueblos de las sociedades agrarias en desarrollo en el Creciente Fértil. A medida que los humanos pasaron de cazadores-recolectores a agricultores hace ~12 000 años, los gatos monteses audaces probablemente capitalizaron el aumento de la densidad de presas (roedores). Los humanos se beneficiaron de la depredación de los gatos sobre estas alimañas. Para refinar el sitio (s) de domesticación de gatos, más de 1000 gatos criados al azar de ascendencia principalmente euroasiática fueron genotipados para variantes de un solo nucleótido y repeticiones cortas en tándem. La estructura general de la población de gatos sugirió una sola población mundial con un aislamiento significativo por la distancia de las subpoblaciones periféricas. La heterocigosidad de la población de gatos disminuyó a medida que aumentaba la distancia genética del hábitat natural del progenitor del gato propuesto (*F.s. lybica*). Los orígenes de los gatos domésticos se centran en la cuenca oriental del Mediterráneo, extendiéndose a las islas cercanas, y hacia el sur a través de la costa levantina en el valle del Nilo. La diversidad de la población de gatos apoya los patrones de migración de los humanos y otras especies simbióticas.

Nilson, S.M., Gandolfi, B., Grahn, R.A. et al. Genetics of randomly bred cats support the cradle of cat domestication being in the Near East. Heredity 129, 346–355 (2022). https://doi.org/10.1038/s41437-022-00568-4.

DISECCIÓN DE LOS *LOCI* GENÉTICOS SUBYACENTES AL TIEMPO DE MADURACIÓN DEL SALMÓN DEL ATLÁNTICO

Caracterizar el papel de los diferentes tamaños de efecto mutacional en la evolución de los rasgos relacionados con la aptitud ha sido un objetivo importante en la biología evolutiva durante un siglo. Tal caracterización en una diversidad de sistemas, tanto modelo como no modelo, ayudará a comprender los procesos genéticos subyacentes a la variación de la aptitud. Sin embargo, las arquitecturas genéticas bien caracterizadas de tales rasgos en poblaciones silvestres siguen siendo poco comunes. **Marion Sinclair-Waters** y colegas del *Organismal and Evolutionary Biology Research Programme* de la *Faculty of Biological and Environmental Sciences* en la Universidad de Helsinki, en Finlandia, utilizaron métodos de asociación bayesiana basados en haplotipos y multi-SNPs con datos de secuenciación para 313 individuos de poblaciones silvestres para probar la composición mutacional de regiones candidatas conocidas para la edad del mar en la maduración en salmón del Atlántico (*Salmo salar*). Los autores finlandeses encontraron una asociación en cinco *loci* de 116 candidatos previamente identificados en una cepa acuícola con tiempo de maduración en salmón atlántico salvaje. También encontraron que en cuatro de estos cinco *loci*, la variación explicada por el *locus* fue impulsada predominantemente por un solo SNP, lo que sugiere que la arquitectura genética de este rasgo incluye múltiples *loci* con alelos simples no agrupados y un *locus* con alelos potencialmente más complejos. Esto resalta la diversidad de arquitecturas genéticas que pueden existir para los rasgos relacionados con la aptitud física. Además, este estudio proporciona un marco multi-SNP útil para futuros trabajos utilizando datos de secuenciación para caracterizar la variación genética subyacente a los fenotipos en poblaciones silvestres.

Sinclair-Waters, M., Nome, T., Wang, J. et al. Dissecting the loci underlying maturation timing in Atlantic salmon using haplotype and multi-SNP based association methods. Heredity 129, 356–365 (2022). https://doi.org/10.1038/s41437-022-00570-w.

LAS HERRAMIENTAS CRISPR ENCONTRADAS EN MILES DE VIRUS PODRÍAN IMPULSAR LA EDICIÓN DE GENES

Un barrido sistemático de genomas virales ha revelado un tesoro de posibles herramientas de edición del genoma basadas en CRISPR. Los sistemas CRISPR-Cas son comunes en el mundo microbiano de bacterias y arqueas, donde a menudo ayudan a las células a defenderse de los virus. Pero un análisis publicado el 23 de noviembre en *Cell* encuentra sistemas CRISPR-Cas en el 0.4% de las secuencias genómicas disponibles públicamente de virus que pueden infectar a estos microbios. Los investigadores creen que los virus usan CRISPR-Cas para competir entre sí, y potencialmente para manipular la actividad genética en su huésped para su beneficio.

Algunos de estos sistemas virales eran capaces de editar genomas de plantas y mamíferos, y poseen características, como una estructura compacta y una edición eficiente, que podrían hacerlos útiles en el laboratorio.

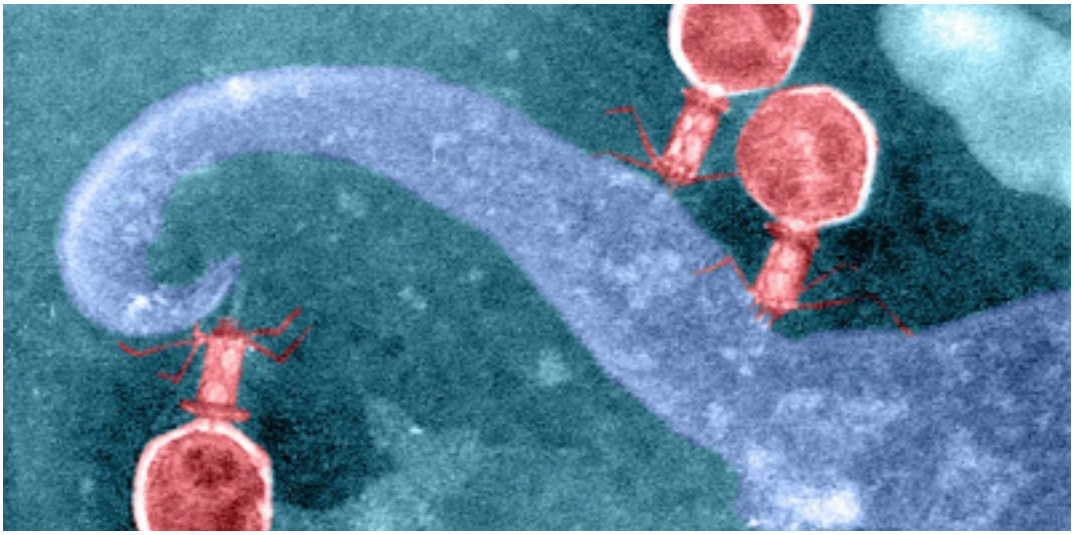
Aunque es mejor conocido como una herramienta utilizada para alterar genomas en el laboratorio, CRISPR-Cas puede funcionar en la naturaleza como un sistema inmune rudimentario. Alrededor del 40% de las bacterias muestreadas y el 85% de las arqueas muestreadas tienen sistemas CRISPR-Cas. A menudo, estos microbios pueden capturar partes del genoma de un virus invasor y almacenar las secuencias en una región de su propio genoma, llamada matriz CRISPR. Las matrices CRISPR sirven como plantillas para generar ARN que dirigen las enzimas asociadas a CRISPR (Cas) para cortar el ADN correspondiente. Esto puede permitir que los microbios que llevan la matriz corten el genoma viral y potencialmente detengan las infecciones virales.

Los virus a veces recogen fragmentos de los genomas de sus anfitriones, y los investigadores habían encontrado previamente ejemplos aislados de CRISPR-Cas en genomas virales. Si esos trozos robados de ADN le dan al virus una ventaja competitiva, podrían retenerse y modificarse gradualmente para servir mejor al estilo de vida viral. Por ejemplo, un virus que infecta a la bacteria *Vibrio cholera* utiliza CRISPR-Cas para cortar y desactivar el ADN en la bacteria que codifica las defensas antivirales.

La bióloga molecular **Jennifer Doudna** y la microbióloga **Jillian Banfield** de la Universidad de California, Berkeley, y sus colegas decidieron hacer una búsqueda más exhaustiva de los sistemas CRISPR-Cas en virus que infectan bacterias y arqueas, conocidos como fagos. Para su sorpresa, encontraron alrededor de 6 000 de ellos, incluidos representantes de todos los tipos conocidos de sistemas CRISPR-Cas. Este equipo encontró una amplia gama de variaciones en la estructura habitual de CRISPR-Cas, con algunos sistemas a los que les faltan componentes y otros inusualmente compactos.

Los genomas virales tienden a ser compactos, y algunas de las enzimas virales Cas eran notablemente pequeñas. Esto podría ofrecer una ventaja particular para las aplicaciones de edición del genoma, porque las enzimas más pequeñas son más fáciles de transportar a las células.

Los resultados sugieren que las enzimas virales Cas podrían unirse a una creciente colección de herramientas de edición de genes descubiertas en microbios. Aunque los investigadores han descubierto otras pequeñas enzimas Cas en la naturaleza, muchas de ellas han sido hasta ahora relativamente ineficientes para las aplicaciones de edición del genoma. Mientras tanto, los investigadores continuarán buscando microbios para posibles mejoras en los sistemas CRISPR-Cas conocidos.



Los fagos (vistos aquí atacando una célula bacteriana) podrían usar sistemas CRISPR-Cas para competir entre sí o para manipular la actividad genética en sus huéspedes.

Nature 612, 21 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03837-8.

ENVEJECIMIENTO ACELERADO POR PRESIÓN EMOCIONAL MEDIOAMBIENTAL: LA EPIGENÉTICA EN MEDIO

La peor recesión en la historia de Estados Unidos determinó que envejecerían las personas, incluso antes de nacer. Los investigadores han encontrado que las células de las personas que fueron concebidas durante la Gran Depresión, que duró de 1929 a 1939 y, en su apogeo, vio a alrededor del 25% de la fuerza laboral estadounidense desempleada, muestran signos de envejecimiento acelerado. Los autores del estudio midieron estos cambios en el epigenoma de las células, la colección de marcadores químicos unidos al ADN que determina cuándo, dónde y cuántos genes se expresan en cada célula. Y creen que el patrón de marcadores que descubrieron podría estar relacionado con tasas más altas de enfermedades crónicas y muerte.

El trabajo, publicado el 8 de noviembre en las Actas de la Academia Nacional de Ciencias, se suma a un conjunto de estudios que indican que la exposición a dificultades como el estrés y el hambre durante las primeras etapas del desarrollo puede moldear la salud humana durante décadas. Los hallazgos resaltan cómo los programas sociales diseñados para ayudar a las personas embarazadas podrían ser una herramienta para combatir las disparidades de salud en los niños. Aunque el estudio está lejos de ser el primero en vincular grandes eventos históricos con cambios en el epigenoma, el hecho de que la señal aparezca en datos recopilados de personas de setenta y ochenta años es "alucinante", dice Patrick Allard, epigenetista ambiental de la Universidad de California en Los Ángeles.

En las primeras etapas de desarrollo, un embrión es un paquete de potencial, que contiene instrucciones genéticas para construir los componentes moleculares del cuerpo. Con el tiempo, sin embargo, las células agregan y eliminan modificadores químicos conocidos como etiquetas epigenéticas a su ADN, y estos dan forma a cómo esas células y sus descendientes ejecutan las instrucciones. Las etiquetas están influenciadas por una variedad de factores, incluidas las hormonas, la dieta y el entorno de las personas.

Las alteraciones realizadas durante esta ventana clave pueden durar toda la vida. En 2008, los investigadores encontraron que las personas concebidas durante una hambruna en los Países Bajos al final de la Segunda Guerra Mundial tenían diferentes marcadores epigenéticos en comparación con los hermanos nacidos fuera de este período de tiempo. Los nacidos durante la hambruna tuvieron tasas más altas de enfermedades metabólicas más adelante en la vida, lo que llevó a los científicos a sospechar que su exposición a la desnutrición durante el desarrollo temprano moldeó permanentemente la forma en que sus cuerpos procesaban los alimentos. Desde entonces, una serie de estudios en animales han relacionado la exposición temprana a contaminantes, el estrés y la mala alimentación con una amplia variedad de alteraciones epigenéticas que pueden dar forma a todo, desde el color del cabello hasta el desarrollo del cerebro. Pero solo un puñado de estudios han logrado encontrar estas tendencias en humanos. Esto se debe en parte a que someter a las personas a eventos dañinos

como las hambrunas para ver cómo se forma la expresión génica no sería ético. En cambio, los científicos tienen que mirar hacia atrás en los principales eventos históricos para determinar si esos eventos afectaron la biología de las personas más adelante en la vida.

Al comparar los marcadores de envejecimiento en alrededor de 800 personas que nacieron a lo largo de la década de 1930, el equipo observó que los nacidos en los estados de Estados Unidos más afectados por la recesión, donde el desempleo y las reducciones salariales fueron más altas, tienen un patrón de marcadores que hacen que sus células parezcan más viejas de lo que deberían. El impacto disminuyó en las personas que nacieron en estados a los que les fue mejor durante la década de 1930.

Las células podrían haber alterado las etiquetas epigenéticas durante la primera infancia o más adelante en la vida. Pero los resultados sugieren que se estableció algún tipo de base biológica antes del nacimiento para los niños de la Gran Depresión que afectó la forma en que envejecerían, epigenéticamente, a lo largo de la vida.

No está claro si la dieta, el estrés o algún otro factor impulsaron el envejecimiento acelerado, y sin poder retroceder en el tiempo y separar esos efectos, será difícil precisar los mecanismos biológicos detrás de la señal.

Aunque tanto la atención médica para las personas embarazadas como la teoría económica han evolucionado desde la década de 1930, **Schmitz** cree que estudios como este pueden arrojar luz sobre los problemas sociales de hoy. Por ejemplo, a principios de este año, la Corte Suprema de los Estados Unidos revocó el derecho federal al aborto. Décadas de investigación han demostrado que las personas a las que se les niega el aborto tienen más probabilidades de experimentar dificultades financieras después de un embarazo no deseado que aquellas que pueden acceder a abortos.

Con la desigualdad social en aumento en todo el mundo, los hallazgos también destacan cómo la licencia parental remunerada, los pagos de asistencia social y otras políticas y programas pueden ayudar a mitigar las disparidades de salud en el futuro.

Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03789-z

Schmitz, L. L. & Duque, V. Proc. Natl Acad. Sci. USA 119, e2208530119 (2022).

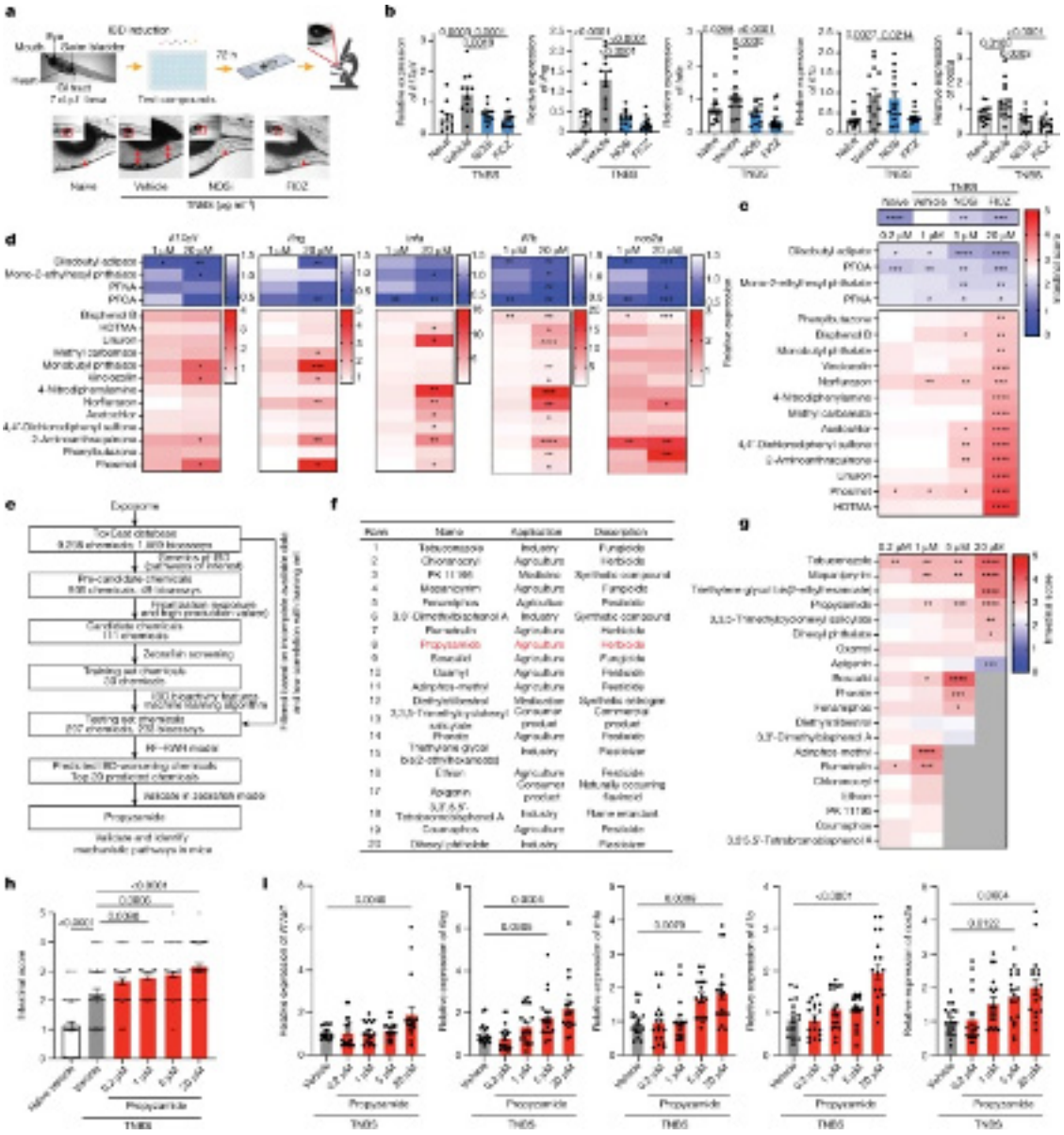
Heijmans, B. T. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 105, 17046–17049 (2008).

Tobi, E. W. et al. Nature Commun. 5, 5592 (2014).

Dolinoy, D. C. Nutr. Rev. 66, S7–S11 (2008).

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES AMBIENTALES QUE PROMUEVEN LA INFLAMACIÓN INTESTINAL

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado loci de riesgo relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno inflamatorio crónico complejo del tracto gastrointestinal. La creciente prevalencia de EII en los países industrializados y el aumento del riesgo de enfermedad observado en los migrantes que se trasladan a áreas de mayor prevalencia de la enfermedad sugieren que los factores ambientales también son determinantes en la susceptibilidad y gravedad de la EII. Sin embargo, la identificación de los factores ambientales relevantes para la EII y los mecanismos por los cuales influyen en la enfermedad se ha visto obstaculizada por la falta de plataformas para su investigación sistemática. **Liliana M. Sanmarco, Chun-Cheih Chao, Yu-Chao Wang, Jessica E. Kenison** y colegas del *Ann Romney Center for Neurologic Diseases* en el *Brigham and Women's Hospital* de la *Harvard Medical School* de Boston, describen un enfoque de sistemas integrados, que combina bases de datos disponibles públicamente, pantallas químicas de pez cebra, aprendizaje automático y modelos preclínicos de ratones para identificar los factores ambientales que controlan la inflamación intestinal. Este enfoque estableció que el herbicida propizamida aumenta la inflamación en el intestino delgado y grueso. Un eje de señalización AHR-NF-κB-C/EBPβ opera en las células T y las células dendríticas para promover la inflamación intestinal, y es el objetivo de la propizamida.



Identificación de sustancias químicas ambientales que estimulan la inflamación intestinal.

Sanmarco, L.M., Chao, CC., Wang, YC. et al. Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation. Nature 611, 801–809 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05308-6.

UN MECANISMO AUTOINMUNE SUBYACENTE A UNA FORMA FATAL DE INFLAMACIÓN DEL CORAZÓN

Los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario son un factor limitante en el uso de inmunoterapias contra el cáncer, pero los mecanismos y los factores de riesgo son en gran parte desconocidos. Las células T que reconocen una proteína del músculo cardíaco median una afección relacionada con la inmunoterapia llamada miocarditis.

Los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, en particular las toxicidades graves como la miocarditis, son desafíos importantes para la utilidad de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en la terapia contra el cáncer. La patogénesis de la miocarditis asociada a ICI (ICI-MC) es poco conocida. Los ratones Pdcd1–/–Ctla4+/– recapitulan las características clinicopatológicas de ICI-MC, incluida la infiltración de células T miocárdicas. Utilizando la secuenciación de ARN unicelular y receptor de células T (TCR) de infiltrados inmunes cardíacos de ratones Pdcd1-/–Ctla4+/-, **Margaret L. Axelrod** y colegas del Departamento de Medicina del *Vanderbilt University Medical Center* de Nashville, en Tennessee, identificaron las células T CD8+ efectoras clonales como la población celular dominante. El tratamiento con anticuerpos anti-agotamiento de CD8, pero no anti-agotamiento de CD4, mejoró la supervivencia de ratones Pdcd1–/–Ctla4+/–. La transferencia adoptiva de células inmunes de ratones con miocarditis indujo miocarditis fatal en receptores, lo que requirió células T CD8 +. La proteína específica cardíaca α-miosina, que está ausente del timo, fue identificada como la fuente de antígeno afín para tres principales TCR restringidos de clase I del complejo de histocompatibilidad derivados de ratones con miocarditis fulminante. Las células T de sangre periférica de tres pacientes con ICI-MC fueron expandidas por péptidos de α-miosina. Además, estas células T expandidas con α-miosina compartían clonotipos TCR con el corazón enfermo y el músculo esquelético, lo que indica que la α-miosina puede ser un autoantígeno clínicamente importante en ICI-MC. Estos estudios subrayan el papel crucial de las células T CD8 + citotóxicas, identifican un autoantígeno candidato en ICI-MC y proporcionan nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la toxicidad de ICI.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés), medicamentos que se dirigen a las células inmunitarias llamadas células T, han transformado el tratamiento del cáncer. Estos agentes estimulan las respuestas

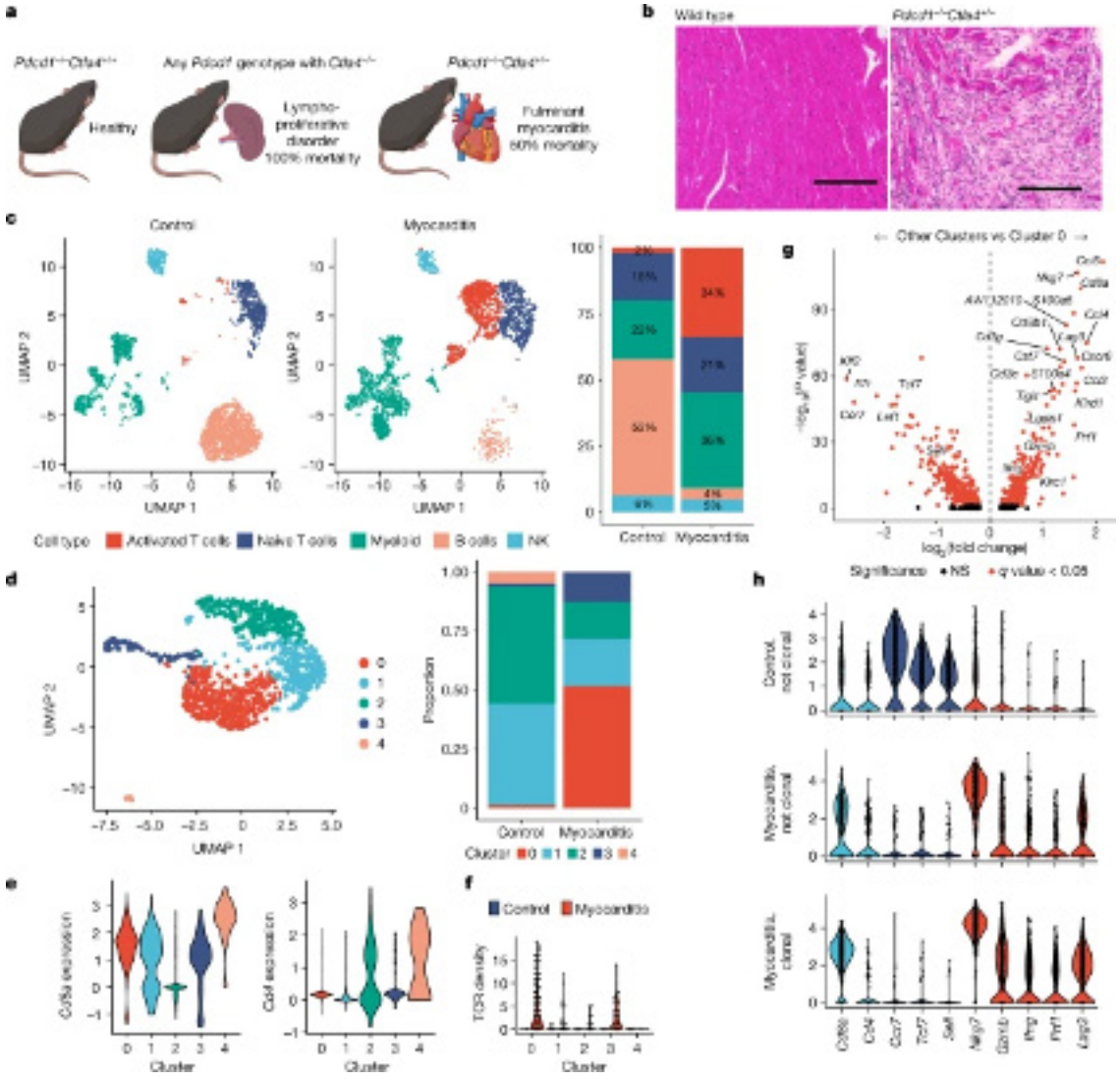
inmunes antitumorales al bloquear los mediadores de autotolerancia que son cooptados por las células cancerosas. Desafortunadamente, también pueden desencadenar inflamación autoinmune en varios sistemas de órganos. Estos eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (IRAE) ocurren de manera impredecible, y la base molecular de por qué ciertos pacientes se ven afectados no está clara.

Aunque la mayoría de los eCA son generalmente manejables con tratamiento con esteroides, la miocarditis inducida por ICI1-3 (inflamación del músculo cardíaco) es particularmente grave: puede causar arritmias cardíacas graves y parálisis, y se asocia con una tasa de mortalidad de hasta el 50%. Esta condición se presenta frecuentemente junto con miositis (inflamación del músculo esquelético). Estudios previos que demuestran la presencia de clones de células T a altas frecuencias tanto en el corazón como en el músculo esquelético implican que las células T podrían dirigirse a una proteína, llamada antígeno, que es específica del músculo y producida en ambos tejidos.

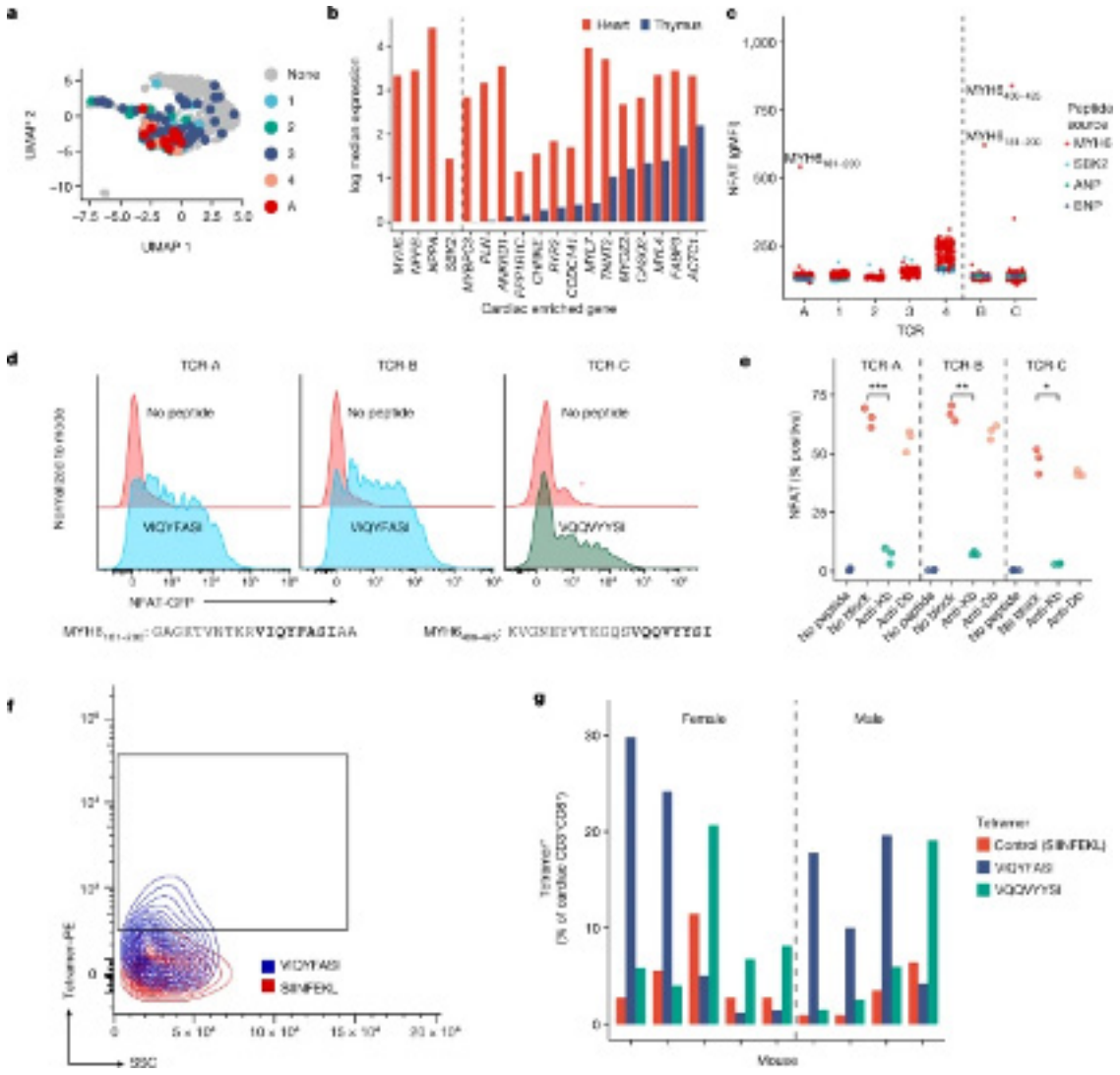
La miocarditis es una emergencia médica y existen riesgos considerables asociados con la toma de muestras de tejido cardíaco, por lo que tales muestras son raras. Por lo tanto, los autores utilizaron ratones que están genéticamente modificados para producir niveles reducidos de las proteínas dirigidas por los medicamentos ICI. Estos ratones muestran inflamación cardíaca que replica la miocarditis inducida por ICI.

Este trabajo ha revelado el antígeno causante de la miocarditis inducida por ICI y es un paso sustancial hacia la comprensión de la causa de esta toxicidad grave del fármaco. También implica a las células T que destruyen las células que responden a los antígenos propios en los IRAE. Los siguientes pasos son determinar los factores de riesgo específicos del paciente para la miocarditis inducida por ICI. También se podrían considerar estrategias para tratar o prevenir la afección, como inducir la tolerancia inmune del antígeno, sin modificar los efectos antitumorales de los ICI. Una limitación importante es el pequeño número de personas estudiadas. Se debe aclarar si el mecanismo es evidente en otras muestras de miocarditis inducida por ICI. Otros factores contribuyentes o tipos de células inmunes también podrían tener un papel. Además, aunque las células T específicas de α-miosina causaron miocarditis en ratones, es difícil establecer la causalidad en humanos. En términos más generales, el enfoque del estudio (y cualquier estrategia para inducir tolerancia inmune a los autoantígenos identificados) podría usarse para descubrir mecanismos y mitigar el riesgo de muchos IRAE. Los hallazgos también podrían ayudar a determinar por qué ocurre la miocarditis en otros entornos, como después de una infección.

En su artículo, Axelrod et al. definen el desarrollo de células T que matan células que responden a los antígenos propios en la miocarditis después del uso de medicamentos ICI. Esta es un área importante de investigación clínica. La terapia ICI se está desarrollando como una piedra angular de la quimioterapia moderna para el cáncer y las complicaciones raras, pero clínicamente muy importantes, deben ser entendidas. Este estudio combina el poder de los modelos de ratón y las muestras humanas para proporcionar información sobre una cuestión clave de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario en la inmunoterapia contra el cáncer: qué antígenos desencadenan respuestas deletéreas, en este caso, la miocarditis.



scRNA-TCR-seq revela abundantes células T CD8+ efectoras clonales en ICI-MC.



α-miosina es un autoantígeno restringido por MHC-I en la miocarditis de ratón.

Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03335-x

Axelrod, M. L. et al. T cells specific for α-myosin drive immunotherapy-related myocarditis. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-022-05432-3 (2022).

Moslehi, J. J., Salem, J.-E., Sosman, J. A., Lebrun-Vignes, B. & Johnson, D. B. Lancet 391, 933 (2018).

Wang, D. Y. et al. JAMA Oncol. 4, 1721–1728 (2018).

Salem, J.-E. et al. Lancet Oncol. 19, 1579–1589 (2018).

Wei, S. C. et al. Cancer Discov. 11, 614–625 (2021).

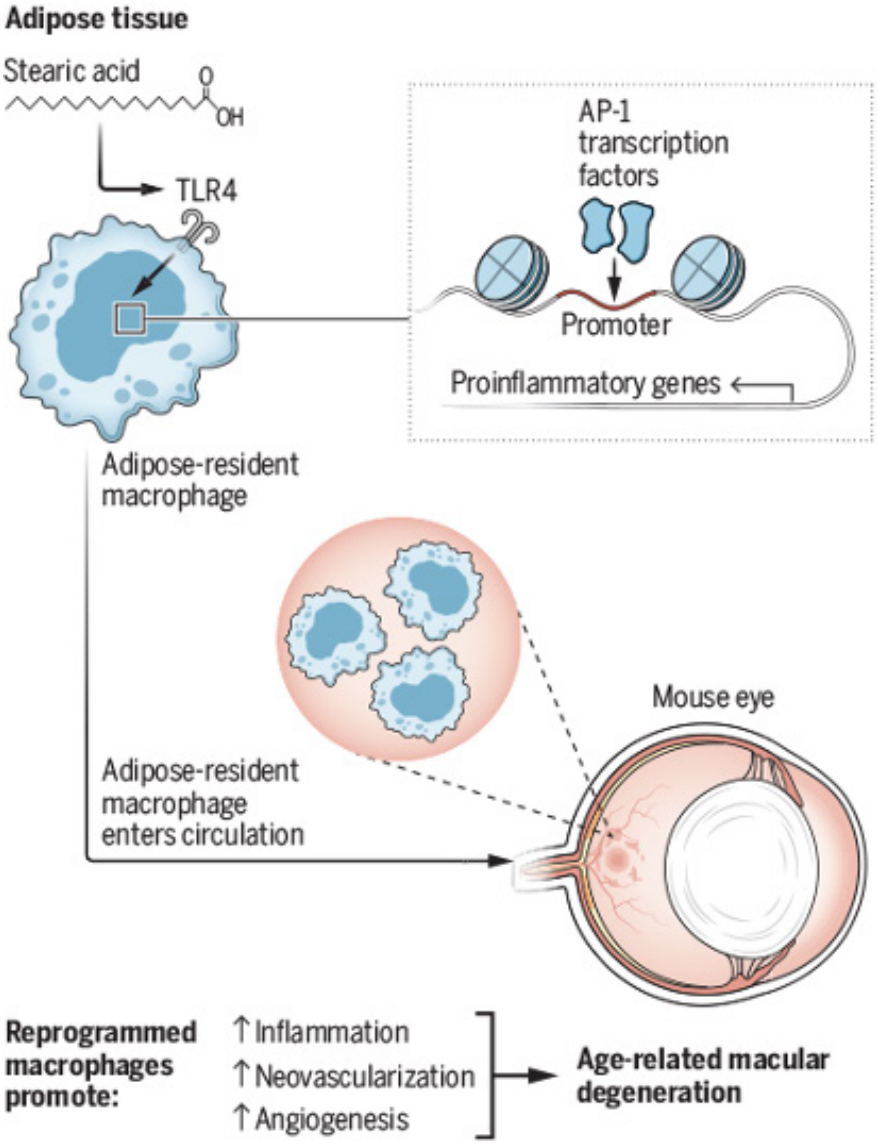
Johnson, D. B. et al. N. Engl. J. Med. 375, 1749–1755 (2016).

LA OBESIDAD CONFIERE MEMORIA A LOS MACRÓFAGOS QUE PROMUEVEN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La obesidad es un factor de riesgo importante y a menudo modificable que induce inflamación sistémica a través de la reprogramación de las células hematopoyéticas. La evidencia sugiere que los factores ambientales como los ácidos grasos libres, que están presentes en grandes cantidades en la obesidad, entrenan a las células inmunes innatas como los monocitos y los macrófagos a un fenotipo inflamatorio. Sin embargo, los mecanismos que alteran las células inmunes en este entorno no están claros. **Hata et al.** informan que los ácidos grasos libres asociados con la obesidad alteran epigenéticamente los macrófagos residentes en tejido adiposo (ARM) hacia un fenotipo proinflamatorio, que se retiene a través de la "memoria epigenética" durante el proceso de envejecimiento en ratones. Estos macrófagos con patrones luego viajan al ojo, donde inician un programa inflamatorio que promueve la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE).

Epigenetic reprogramming of macrophages

Fatty acids, such as stearic acid, present in the adipose tissue of obese mice confer epigenetic alterations in adipose-resident macrophages through Toll-like receptor 4 (TLR4)–mediated chromatin opening that recruits activator protein-1 (AP-1) transcription factors. These epigenetically reprogrammed macrophages traffic to the eye, where they promote pathological inflammation and age-related macular degeneration, even after mice return to normal weight.



Mangum KD and Gallagher KA. Obesity confers macrophage memory. Science, 5 Jan 2023, Vol 379, Issue 6627, pp. 28-29, DOI: 10.1126/science.adf6582

EL GEN HUMANO VINCULADO A CEREBROS MÁS GRANDES NACIÓ DE UN ADN APARENTEMENTE INÚTIL

Los biólogos saben desde hace tiempo que pueden surgir nuevos genes codificadores de proteínas a través de la duplicación y modificación de los existentes. Pero algunos genes de proteínas también pueden surgir de tramos del genoma que una vez codificaron hebras de ARN sin rumbo. Sin embargo, cómo surgen los nuevos genes de proteínas de esta manera ha sido un misterio.

Un estudio identifica mutaciones que transforman secuencias de ADN aparentemente inútiles en genes potenciales al dotar a su ARN codificado con la habilidad de escapar del núcleo celular, un paso crítico para traducirse en una proteína. Los autores del estudio destacan 74 genes de proteínas humanas que parecen haber surgido de esta manera *de novo*, más de la mitad de los cuales surgieron después de que el linaje humano se ramificó de los chimpancés. Algunos de estos genes recién llegados pueden haber jugado un papel en la evolución de nuestros cerebros relativamente grandes y complejos. Cuando se agregó a los ratones, uno hizo que los cerebros de los roedores crecieran más y se pareciesen más a los humanos, informan los autores en *Nature Ecology & Evolution*.

Aunque algunos genes codifican ARN que tienen propósitos estructurales o reguladores, los que codifican proteínas crean un ARN intermediario. Hechos en el núcleo como otros ARNs, estos ARN mensajeros (ARNm) salen al citoplasma y viajan a orgánulos llamados ribosomas para decirles cómo construir las proteínas del gen.

Hace una década, **Chuan-Yun Li**, un biólogo evolutivo de la Universidad de Pekín, y sus colegas descubrieron que algunos genes de proteínas humanas tenían un parecido sorprendente con las secuencias de ADN en monos rhesus que se transcribieron en ARN largos no codificantes (lncRNA), que no producían proteínas ni tenían ningún otro propósito aparente. Li no podía entender lo que se había necesitado para que esos tramos de ADN de mono se

convirtieran en verdaderos genes codificadores de proteínas en humanos. Una pista surgió cuando el postdoctorado de Li, **Ni A. An**, descubrió que muchos lncRNAs tienen dificultades para salir del núcleo. Los investigadores utilizaron un sofisticado programa informático para identificar las diferencias entre los genes codificadores de proteínas cuyo ARNm salió del núcleo y las secuencias de ADN que produjeron ARN que no lo hicieron. El programa se centró en tramos de ADN conocidos como elementos U1, que cuando se transcriben en ARN hacen que la hebra sea demasiado pegajosa para hacer un escape limpio. En los genes codificadores de proteínas, estos elementos tienen mutaciones que hacen que el ARN sea menos pegajoso. Entonces, para que un lncRNA escape del núcleo y dé sus instrucciones a un ribosoma, el ADN parental debe adquirir esas mutaciones clave U1 o de alguna manera hacer que esa sección transcrita se corte por completo de las cadenas de ARN. El equipo de Li recorrió los genomas humanos y de chimpancés en busca de genes codificadores de proteínas *de novo* que tuvieran contrapartes de lncRNA en monos rhesus, así como las mutaciones cruciales del elemento U1 necesarias para salir del núcleo. Finalmente, se les ocurrieron 45 genes exclusivamente humanos y 29 genes compartidos por humanos y chimpancés que se ajustaban a la ley. Luego, los investigadores se centraron en nueve de estos genes de proteínas que están activos en el cerebro humano para ver si podían aprender lo que cada uno estaba haciendo. El colaborador de Li, **Baoyang Hu**, neurocientífico del Instituto de Zoología de la Academia China de Ciencias, cultivó grupos de tejido cerebral humano llamados organoides corticales con y sin cada uno de estos genes e identificó dos que hicieron que los organoides crecieran un poco más grandes de lo normal. Cuando Hu introdujo uno de estos genes en ratones, sus cerebros también crecieron más grandes de lo normal y desarrollaron una corteza más grande, la capa externa arrugada del cerebro de los mamíferos que en los humanos es responsable de funciones de alto nivel como el razonamiento y el lenguaje. El segundo gen hizo lo mismo en ratones, y también causó que los cerebros de los animales desarrollaran crestas y surcos más parecidos a los humanos. Esos ratones se desempeñaron mejor en las pruebas de función cognitiva y memoria que los ratones que carecen de este gen, dice el equipo que informará pronto en *Advanced Science*.

En general, los hallazgos sugieren que estos genes humanos *de novo* "pueden tener un papel en el desarrollo del cerebro y pueden haber sido un impulsor de la cognición durante la evolución de los humanos", dice **Erich Bornberg-Bauer**, biofísico evolutivo de la Universidad de Münster.

Manyuan Long, biólogo evolutivo de la Universidad de Chicago, llama al nuevo estudio "un gran avance en la comprensión de los procesos evolutivos moleculares que generan [nuevos] genes". En una indicación de cuán extendidos pueden estar esos procesos, el grupo de Long ha encontrado que la mayoría de los genes *de novo* reconocibles en el arroz fueron una vez lncRNAs, y que los lncRNAs también ayudaron a formar nuevos genes en el bambú. Pero es más cauteloso al interpretar el papel de los genes *de novo* en la evolución del cerebro. Los organoides son tejidos mucho más simples que el cerebro mismo, señala, y los cerebros humanos y de ratón han evolucionado a lo largo de caminos muy diferentes.

Xiaohua Shen, bióloga molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tsinghua, agrega que desearía que los autores hubieran estudiado una muestra más grande de ratones para asegurarse de que las diferencias en el tamaño del cerebro de las adiciones genéticas no pudieran explicarse por la variación natural.

El trabajo sugiere que los genes *de novo* profundamente influyentes podrían surgir a través de cambios sutiles en su secuencia de ADN, pero todavía hay mucho que aprender sobre cómo los lncRNAs escapados eventualmente se convierten en verdaderos genes.

doi: 10.1126/science.adg5583

10

MERCADO DE LA SALUD

ABUSO DE PODER, NEGLIGENCIA Y FRAUDE EN LAS AGENCIAS ESTATALES RESPONSABLES DE LA APROBACIÓN DE FÁRMACOS: LA FDA COMO PARADIGMA

Según un artículo de **Maryanne Demasi** en el *The British Medical Journal* (BMJ), la supervisión de la FDA de los ensayos clínicos es "extremadamente inadecuada", en opinión de los expertos. Las vacunas y medicamentos contra el Covid-19 se desarrollaron a "gran velocidad" y ahora a los expertos les preocupa que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*US Food & Drug Administration*) inspeccione muy pocos sitios de ensayos clínicos.

El 25 de septiembre de 2020, la FDA recibió una queja de **Brook Jackson**, que había estado trabajando para el *Ventavia Research Group*, una empresa con sede en Texas contratada para realizar ensayos clínicos para la vacuna de ARNm contra el Covid-19 de Pfizer. Jackson, directora regional, había sido testigo de problemas en tres sitios de ensayo que estaba supervisando y se quejó ante un inspector de la FDA sobre una serie de problemas que incluían datos falsificados y vacunadores inadecuadamente capacitados que tardaron en hacer un seguimiento de los eventos adversos. Sin embargo, la FDA no inspeccionó los sitios de ensayo en cuestión.

Esta falta de supervisión no fue un caso aislado, según ha sabido el BMJ. Los documentos regulatorios muestran que solo nueve de los 153 sitios de ensayo de Pfizer estaban sujetos a la inspección de la FDA antes de autorizar la vacuna de ARNm. Del mismo modo, solo se inspeccionaron 10 de los 99 sitios de ensayo de Moderna y cinco de los 73 sitios de ensayo de remdesivir.

Ahora, frente a una acumulación de inspecciones de sitios, los expertos han criticado la supervisión de la FDA de los ensayos clínicos, describiéndola como "extremadamente inadecuada". Dicen que el problema, que precedió a Covid-19, no se limita a la falta de inspecciones, sino que también incluye no notificar al público o a las revistas científicas cuando se identifican violaciones.

La FDA está "poniendo en peligro la salud pública" al no ser sincera sobre las violaciones que se descubren durante las inspecciones de los sitios de ensayos clínicos, según **David Gortler**, farmacéutico y farmacólogo que trabajó como revisor médico de la FDA entre 2007 y 2011 y luego fue nombrado asesor principal del comisionado de la FDA en 2019-21."La falta de transparencia total y el intercambio de datos no permite a los médicos y a los científicos confirmar los datos de forma independiente y hacer evaluaciones integrales de riesgo-beneficio". Gortler es ahora miembro del grupo de expertos del Centro de Ética y Políticas Públicas en Washington DC.

Entre marzo y julio de 2020, en el pico de las restricciones pandémicas, la FDA detuvo sus inspecciones y solo se llevaron a cabo inspecciones de "misión crítica". Este era el momento en el que la FDA debería haber aumentado su supervisión, no reducirla, especialmente porque los productos Covid-19 se estaban desarrollando a gran velocidad y destinados a millones de personas, sin grandes garantías de eficacia y seguridad.

Un ex miembro del personal de la Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA también estaba preocupado por el fracaso de la agencia para abordar completamente la queja de Jackson sobre datos falsificados en el ensayo de la vacuna de ARNm de Pfizer. En un correo electrónico fechado en marzo de 2021, escribieron: "Habiendo trabajado en la FDA, veo sorprendente, por muchas razones, que la agencia hiciera la vista gorda... Probablemente temían las críticas que sin duda habrían recibido por retrasar una vacuna (que sabían que eventualmente aprobarían de todos modos) a expensas de innumerables vidas perdidas".

El ex empleado de la FDA, que firmó un acuerdo de confidencialidad y no respondió a las solicitudes de BMJ, continuó escribiendo: "Mi punto de vista aquí es que en lugar de los reguladores proteger al público, fueron cómplices de una actuación fraudulenta. En ese momento, pueden haber estado haciendo lo que creían que era lo correcto, en circunstancias extraordinarias, pero ahora, es posible que tengan que dar muchas explicaciones".

La FDA le dijo al BMJ que toma en serio la supervisión de los ensayos clínicos y se había adaptado a las restricciones de viaje, publicando un borrador de guía para evaluaciones regulatorias remotas. Esta guía describe las inspecciones virtuales mediante transmisión en vivo y videoconferencia y las solicitudes para ver registros de forma remota.

Gortler, que es un inspector acreditado de la FDA, se tomó a risa el comentario. "No se puede hacer una inspección remota. Eso es como decir que voy a arrestar a alguien de forma remota. Tienes que estar allí en el sitio y mirar cada matiz, como la limpieza, la organización, la coordinación del personal, o incluso el lenguaje corporal. Durante una pandemia, la FDA podría haber puesto inspectores con trajes de materiales peligrosos si quisieran; no hay excusa para no ir al sitio".

La FDA tiene una larga historia de fallos a la hora de supervisar adecuadamente los sitios de ensayos clínicos. Un informe realizado en 2007 por la Oficina del Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos encontró que la FDA auditó menos del 1% de los sitios de ensayos clínicos de la nación entre 2000 y 2005 y fue muy crítica con la agencia porque no tenía una base de datos de sitios operativos de ensayos clínicos. En respuesta al informe, la FDA dijo que creó un grupo de trabajo dedicado y "desarrolló nuevas regulaciones y directrices para mejorar aún más la realización de ensayos clínicos y mejorar la protección de las personas que participan en ensayos clínicos". El BMJ pidió entrevistar a un miembro de este grupo de trabajo, pero la FDA negó la solicitud.

En 2015, **Charles Seife**, profesor de periodismo en la Universidad de Nueva York, realizó un análisis de ensayos clínicos publicados entre 1998 y 2013 en el que una inspección de la FDA encontró evidencia significativa de prácticas objetables. Un total de 57 ensayos clínicos publicados tenían evidencia significativa de uno o más problemas: el 39% tenía falsificación o presentación de información falsa, el 25% tuvo problemas con el informe de eventos adversos, el 74% tuvo violaciones del protocolo, el 61% tuvo un mantenimiento de registros inadecuado o inexacto y el 53% no protegió la seguridad de los pacientes o tuvo problemas con la supervisión o el consentimiento informado. Además, solo el 4% de los ensayos que se encontró que tenían violaciones significativas se mencionaron en las publicaciones oficiales.

Una investigación de *Science* de 2020 analizó la aplicación de las regulaciones de investigación clínica por parte de la FDA entre 2008 y 2019 y concluyó que la agencia a menudo era ligera, lenta y reservada. Dijo que la FDA rara vez imponía sanciones y cuando advertía formalmente a los investigadores sobre la violación de la ley, a menudo descuidaba asegurarse de que los problemas se remediaran.

Han pasado 15 años desde el informe de la Oficina del Inspector General y la FDA todavía no tiene registro de cuántos sitios de ensayos clínicos están operando en los Estados Unidos y en el extranjero. La agencia le dijo al

BMJ que no compila una lista anual de sitios de investigación clínica presentados para su revisión por razones económicas, lo cual parece inaceptable a los expertos. Todo lo que se necesitaría es enviar una comunicación general a todos los patrocinadores o solicitantes requiriéndoles que proporcionen una lista de todos sus sitios de ensayos clínicos internacionales y nacionales. Además, la FDA debe publicar los nombres, las fechas de inspección y los hallazgos sin editar en cada uno de estos sitios claramente en su sitio web, sin enterrarlos en lugares casi imposibles de rastrear. La agencia debería haber implementado esta política hace décadas. El público tiene derecho a enterarse inmediatamente sobre cualquier violación antes de elegir usar un producto regulado por la FDA.

Alrededor del 65% de los fondos de la FDA para la evaluación de medicamentos proviene de las tarifas de los usuarios de la industria y, a cambio, la agencia ha establecido plazos obligatorios para las decisiones sobre las solicitudes de nuevos productos. Algunos expertos argumentan que esto ha contribuido a que la FDA se precipite y no tenga recursos suficientes para otras actividades críticas.

Históricamente, la FDA ha tenido que enfrentarse a desafíos para reclutar y retener suficiente personal médico para satisfacer sus necesidades. Según un informe de la Oficina de Responsabilidad Gubernamental publicado en enero de 2022, la tasa de rotación del personal de la FDA en áreas científicas clave fue el doble que la de otras agencias gubernamentales en 2007, lo que dejó a la agencia incapaz de cumplir su misión. Alrededor del 70% de los empleados de carrera de la FDA que trabajaban en 2008 eran elegibles para jubilarse a finales de 2014. Además, en 2018, el personal de productos médicos en ocupaciones de "misión crítica" tenía salarios que eran al menos un 20% más bajos que el salario promedio del sector privado para las mismas ocupaciones, lo que contribuyó a cierta desmoralización de los funcionarios. Un informe de noticias dijo que las presiones del trabajo durante la pandemia habían llevado a que dos revisores de la FDA murieran por suicidio.

A pesar de los cientos de miles de sitios de ensayos clínicos estimados en funcionamiento en los Estados Unidos y en el extranjero, la FDA le dijo al BMJ que solo tiene 89 inspectores para su programa de monitorización de bioinvestigación, que aseguran la calidad e integridad de los datos presentados a la agencia en apoyo de las aprobaciones de nuevos productos y las solicitudes de comercialización. La FDA le dijo al BMJ que está reclutando más inspectores para alcanzar su promedio anual de 100.

Ocasionalmente, la FDA descubre prácticas objetables, como la falta de consentimiento informado, la falsificación de datos o violaciones en la notificación de eventos adversos. La FDA publica sus informes de inspección, pero la base de datos no es exhaustiva, ni los informes se divulgan de manera proactiva. Cuando se divulgan, puede haber redacciones extensas que dificultan la vinculación de problemas a un medicamento o ensayo clínico en particular. Las redacciones de la FDA pueden hacer que el documento sea inútil, hasta el punto de ser cómico, según Gortler, cuyo trabajo actual se centra en la supervisión y la rendición de cuentas de la FDA.

Por lo general, la FDA no notifica a las revistas cuando un sitio que participa en un ensayo clínico publicable recibe una advertencia seria, ni alerta al público sobre la mala conducta en la investigación que encuentra.

Rafael Dal-Ré, médico epidemiólogo del Instituto de Investigación en Salud, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid, lo encuentra preocupante y señala el ejemplo del fármaco anticoagulante rivaroxaban. La FDA inspeccionó los sitios del ensayo Record e identificó deficiencias graves en ocho de los 16 sitios de ensayo del estudio. Las violaciones fueron tan numerosas y graves que la FDA excluyó el ensayo de su pila de pruebas durante la aprobación del medicamento. Pero cuando el estudio fue publicado en *The Lancet* en 2009 no se mencionaron los problemas de integridad de los datos y el documento ha sido citado más de 1100 veces por otros. Cuando BMJ buscó comentarios de los autores del estudio Record, algunos dijeron que no estaban completamente al tanto de los problemas de integridad de los datos. El autor principal, **Alexander Turpin**, dijo que estaba buscando más información de la compañía farmacéutica. *The Lancet* le dijo al BMJ que estaba investigando el asunto.

Gortler encuentra inconcebible que la FDA retenga esta información y no la muestre al público. "La mala conducta debe ser liberada de inmediato. Es una mala praxis no hacerlo; es irresponsable".

En respuesta a las críticas, la FDA dijo que no siempre monitoriza todas las publicaciones de datos que se presentaron a la agencia, ni tiene la autoridad para exigir que una revista se retracte de un artículo.

Fisher dice que la FDA necesita mejores recursos. "La industria de ensayos clínicos se ha convertido en una empresa global compleja, y la FDA no tiene los recursos para supervisar toda la investigación, incluso dentro de los Estados Unidos. La FDA necesita estar mejor financiada y dotada de personal para llevar a cabo inspecciones. Como mínimo, la agencia necesita inspeccionar los sitios cuando se han presentado quejas o inquietudes".

Gortler no está de acuerdo, sin embargo, en que la FDA no tiene suficientes recursos. Con un presupuesto total de $6.1 mil millones en 2021, sugiere que la agencia debe ser más ágil y eficiente, con empleados interesados en mejorar la salud pública. "La conclusión es que la FDA tiene más de 18 000 empleados a tiempo completo, más que cualquier otra agencia reguladora de medicamentos, por lo que podría haber recapacitado y reestructurado a cualquiera para abordar la necesidad de mayores inspecciones". "La mitad de su presupuesto, alrededor de $3 mil millones, es discrecional, lo que significa que podría haber contratado contratistas, jubilados o reutilizar a los trabajadores existentes. Optó por no hacerlo. La FDA estaba bostezando a través de la pandemia. Toda la agencia está descompuesta".

En 2004, la FDA aprobó el nuevo antibiótico Ketek (telitromicina) de Sanofi-Aventis para el tratamiento ambulatorio de infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. Desde entonces, este producto ha estado implicado en cientos de casos reportados de lesiones hepáticas graves y docenas de muertes; desencadenó dos audiencias en el Congreso y condujo a reformas de los procesos de la agencia. En 2007, la FDA agregó una advertencia a la etiqueta de Ketek y eliminó todas las indicaciones, excepto la neumonía bacteriana.

David Ross fue un revisor médico de la FDA que dirigió la revisión inicial de seguridad para Ketek en 2001, como parte de una carrera de 10 años en el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la agencia. En su revisión original, Ross, ahora profesor clínico asociado de medicina en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad George Washington, encontró que los riesgos de Ketek incluían lesiones hepáticas y otros eventos adversos graves que eran preocupantes dados los millones de recetas de antibióticos escritas anualmente para infecciones del tracto respiratorio.

En 2001, la FDA recomendó a Sanofi-Aventis que la compañía recopilara datos de seguridad adicionales. Sanofi-Aventis realizó el estudio 3014, un estudio de seguridad de 24 000 pacientes realizado en solo cinco meses. Los recursos limitados de la FDA solo permitieron que uno de cada 1800 sitios fuera inspeccionado inicialmente. La agencia decidió inspeccionar el sitio de inscripción más alto, razonando que si no se encuentra ningún problema allí, todos los demás sitios se consideren limpios. "El inspector de la FDA encontró evidencia de fraude flagrante casi de inmediato. Por ejemplo, los pacientes que se inscribieron en momentos en que la clínica supuestamente estaba cerrada", según Ross. El inspector informó sus hallazgos a la Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA, con graves violaciones del protocolo encontradas posteriormente en varios otros sitios de alta inscripción. Finalmente, el investigador del sitio se declaró culpable de fraude y cumplió una sentencia de prisión de 57 meses.

En una reunión pública de 2003 del comité asesor de antiinfecciosos de la FDA, los datos del Estudio 3014 se presentaron al panel sin revelar las numerosas violaciones y problemas de integridad de datos encontrados en el sitio del ensayo inicial, lo que provocó una investigación criminal. **Janice Soreth**, supervisora de división de Ross en ese momento, ha dicho que no había intención de engañar al comité y que las violaciones no fueron reveladas para no comprometer la investigación criminal en curso.

Sin darse cuenta de los problemas de integridad, el comité votó 11 a 1 para recomendar la aprobación de Ketek. La FDA concedió la aprobación del medicamento el 1 de abril de 2004. En un memorándum de la FDA, la agencia dijo que era "difícil" confiar en el Estudio 3014 para su aprobación debido a los problemas de integridad de los datos, en lugar de utilizar informes de eventos adversos espontáneos para su comprensión del perfil general de riesgo-beneficio de Ketek, lo que va en contra de la práctica estándar de revisión de medicamentos. La primera muerte asociada a Ketek por lesión hepática se informó a la FDA siete meses después.

Una serie de eventos se desarrollaron durante el proceso de aprobación de medicamentos, que luego se revelarían en una audiencia del Congreso en 2007. Ross testificó bajo juramento que presentó su revisión de seguridad de seguimiento en 2004, concluyendo que Ketek conllevaba demasiado riesgo para ser aprobado para afecciones relativamente menores como bronquitis y sinusitis.

Ross dejó la división después de la aprobación de Ketek en 2004 y luego dejó la FDA en 2006, diciendo que "la FDA no hizo nada durante meses y solo vieron cómo se acumulaban los informes de eventos adversos. Se podría y se habrían salvado vidas si la FDA hubiera actuado antes de lo que lo hizo para publicitar los riesgos de Ketek y poner un recuadro de advertencia en el medicamento".

La situación en la EMA y en muchos Ministerios de Sanidad no es muy diferente de lo que se le cuestiona a la FDA. El problema es que la función pública, como brazo armado de los abusos políticos, no entiende de moral y, en no pocos casos, de profesionalidad.

BMJ 2022;379:o2628. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.o2628 (16 November 2022)

LA FDA YA NO EXIGE PRUEBAS EN ANIMALES ANTES DE LOS ENSAYOS DE MEDICAMENTOS EN HUMANOS: LA PRESIÓN SOCIAL PARECE VENCER A LA RAZÓN CIENTÍFICA

No es necesario probar nuevos medicamentos en animales para recibir la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), según la legislación firmada por el presidente Joe Biden a finales de diciembre de 2022. El cambio, largamente buscado por las organizaciones de bienestar animal, podría indicar un cambio importante lejos del uso de animales después de más de 80 años de fármacos.

En lugar de la estipulación de 1938 de que los medicamentos potenciales se prueben para determinar su seguridad y eficacia en animales, la ley permite a la FDA promover un medicamento o agente biológico, una molécula más grande como un anticuerpo, a ensayos en humanos después de pruebas en animales o sin animales. El grupo de **Drake** y la organización sin fines de lucro *Animal Wellness Action*, entre otros que presionaron por los cambios, argumentan que al autorizar medicamentos para ensayos en humanos, la agencia debería confiar más en el modelado informático, los "chips de órganos" y otros métodos no animales que se han desarrollado en los últimos 10 a 15 años. Pero los grupos pro-investigación están minimizando la ley, diciendo que señala un lento cambio de marea, no un tsunami que rehará el proceso de aprobación de medicamentos de la noche a la mañana. **Jim Newman**, director de comunicaciones de *Americans for Medical Progress*, que aboga por la investigación con animales, argumenta que las tecnologías sin animales todavía están "en su infancia" y no podrán reemplazar los modelos animales durante "muchos, muchos años". La FDA aún conserva una tremenda discreción para exigir pruebas con animales, señala, y no espera que la agencia cambie de rumbo en el corto plazo.

Para que un medicamento sea aprobado en los Estados Unidos, la FDA generalmente requiere pruebas de toxicidad en una especie de roedor como un ratón o rata y una especie no roedora como un mono o un perro. Las empresas utilizan decenas de miles de animales para tales pruebas cada año. Sin embargo, más de nueve de cada 10 medicamentos que entran en ensayos clínicos en humanos fracasan porque son inseguros o ineficaces, proporcionando grano a aquellos que argumentan que los experimentos con animales son una pérdida de tiempo, dinero y vidas.

"Los modelos animales se equivocan más a menudo de lo que tienen razón", dice **Don Ingber**, un bioingeniero de la Universidad de Harvard cuyo laboratorio desarrolló tecnología de chips de órganos que ahora comercializa la compañía Emulate, donde se sienta en la junta y posee acciones.

Tales chips generalmente consisten en canales huecos incrustados en polímeros a base de silicona del tamaño de una memoria USB de computadora. Los canales están revestidos con células vivas y tejidos de órganos

como el cerebro, el hígado, los pulmones y los riñones. Los fluidos fluyen a través de ellos para imitar la sangre que fluye a través de pequeños vasos y el seguimiento de fluidos a través de los tejidos, como lo hace en los órganos vivos. En el cuerpo, el daño de los fármacos a menudo aparece en el hígado porque los descompone para su excreción. Un chip de hígado humano puede advertir de tal toxicidad cuando un medicamento experimental bombeado a través de él daña las células. Un chip de hígado fabricado por Emulate contiene células y fluidos que se encuentran en el hígado humano.

El mes pasado, **Lorna Ewart**, directora científica de Emulate, Ingber, y sus colegas publicaron un estudio que destaca el potencial de esta tecnología. Los chips de hígado de la compañía identificaron correctamente el 87% de una variedad de medicamentos que se trasladaron a humanos después de estudios en animales, pero luego fallaron en ensayos clínicos porque eran tóxicos para el hígado o fueron aprobados para el mercado pero luego retirados o reducidos debido al daño hepático. Los chips no marcaron falsamente ningún medicamento no tóxico.

Otras alternativas animales incluyen organoides: grupos huecos de células 3D que se derivan de células madre e imitan tejidos específicos. Se han mostrado prometedores en la predicción de toxicidades hepáticas y cardíacas. Los defensores también promocionan el potencial de las redes neuronales artificiales digitales para identificar rápidamente los efectos tóxicos de los fármacos.

Algunas compañías farmacéuticas se han irritado por el requisito de pruebas con animales de la FDA, argumentando que los estudios en animales les cuestan millones de dólares, ralentizando el desarrollo de medicamentos y haciendo que los medicamentos que llegan al mercado sean mucho más caros. En 2019, Vanda Pharmaceuticals demandó a la agencia, alegando que su requisito de pruebas de toxicidad adicionales de un medicamento contra las náuseas en perros no era razonable. Un juez estadounidense falló en contra de la compañía en 2020, citando el requisito de pruebas en animales en lo que entonces era la ley que regía las evaluaciones de medicamentos de la FDA. Ahora, ese requisito se ha ido. Al eliminarlo, el Congreso parece haber respondido a la aparición de métodos sin animales y al creciente sentimiento público contra la investigación con animales. El senador Rand Paul (R-KY) y el senador Cory Booker (D-NJ), quienes consideran que la investigación con animales es ineficiente e inhumana, presentaron los cambios, que el Senado aprobó por consentimiento unánime en septiembre de 2022. En diciembre, Biden los promulgó como parte de la Ley de Asignaciones Consolidadas, que financia al gobierno hasta este año fiscal.

Wendy Jarrett, directora ejecutiva de *Understanding Animal Research*, un grupo de defensa de la investigación animal con sede en el Reino Unido, no comparte el deleite de los defensores de los animales por los cambios. Ella dice que los métodos sin animales no pueden capturar todas las formas en que un medicamento podría poner en riesgo a los participantes en ensayos en humanos.

El científico jefe de la FDA dice que la agencia está a favor de tratar de alejarse de las pruebas con animales, cuando otros enfoques estén listos. "Apoyamos métodos alternativos que están respaldados por la ciencia y proporcionan los datos necesarios que muestran si los productos son seguros y efectivos", dice **Namandjé Bumpus**. "Continuamos alentando a los desarrolladores que trabajan en métodos alternativos a presentar su trabajo a la FDA". También señala que la agencia solicitó y recibió $5 millones este año para lanzar un programa en toda la FDA para desarrollar métodos para reemplazar, reducir y refinar las pruebas con animales. Aún así, no está claro cuánto cambiará la nueva ley las cosas en la FDA. Aunque la legislación permite a la agencia autorizar un medicamento para ensayos en humanos sin pruebas en animales, no requiere que lo haga. Además, los toxicólogos de la FDA son famosos por ser conservadores, prefiriendo las pruebas con animales en parte porque permiten el examen de los efectos tóxicos de un posible medicamento en cada órgano después de que el animal es sacrificado.

El principal impacto de la nueva ley es que abre el camino para que la FDA y una compañía tengan una discusión seria sobre si las alternativas son adecuadas o no.

Science.doi: 10.1126/science.adg6264.

Science, Vol 379, Issue 6628.

EL NUEVO AEROSOL NASAL PARA LA MIGRAÑA AGUDA DECEPCIONA EN UN ENSAYO DE FASE 3

Un aerosol nasal de dihidroergotamina en investigación para el tratamiento agudo de la migraña no cumplió con sus criterios de valoración coprimarios en un estudio de etapa tardía, según los resultados principales anunciados por el desarrollador. STS101 (Satsuma Pharmaceuticals) no fue estadísticamente superior al placebo para la ausencia de dolor y los síntomas más molestos 2 horas después de la dosificación en el ensayo de eficacia de fase 3 SUMMIT. Sin embargo, los datos principales mostraron diferencias numéricas a favor de STS101 a 5.2 mg frente a placebo en estos resultados a las 2 horas posteriores a la dosificación. Además, el tratamiento activo demostró efectos significativos tanto en la ausencia de dolor como en los síntomas más molestos a las 3 horas después de la dosis y a las 4, 6, 12, 24 y 48 horas.

EL DISEÑO DE DROGAS PODRÍA CONVERTIRSE EN ARMAS

Cuando una compañía farmacéutica investigó si sus herramientas de inteligencia artificial (IA) podrían usarse para diseñar armas bioquímicas, los resultados horrorizaron a sus investigadores. Los científicos utilizaron un modelo de aprendizaje automático que penaliza la toxicidad y lo invirtieron para buscar compuestos similares al agente nervioso VX, una de las armas químicas más tóxicas jamás creadas. En menos de seis horas, el sistema diseñó VX y muchos otros agentes de guerra química conocidos, así como moléculas que se prevé que sean aún más tóxicas. La aterradora facilidad del experimento debería ser una llamada de atención para la comunidad de que trabaja en el descubrimiento de fármacos por IA.

EL MILAGRO ANTI-OBESIDAD DE SEMAGLUTIDA ESCONDE INCÓGNITAS

Investigadores y directivos afiliados a la compañía farmacéutica Novo Nordisk, con sede en Bagsværd, Dinamarca, están de fiesta gracias a los excelentes resultados de un ensayo clínico con semaglutide para reducir la obesidad en adolescentes, un grupo que es notoriamente resistente a dicho tratamiento. Los resultados sorprendieron a los investigadores: una inyección semanal durante casi 16 meses, junto con algunos cambios en el estilo de vida, redujo el peso corporal en al menos un 20% en más de un tercio de los participantes. Estudios previos habían demostrado que semaglutida era igual de impresionante en adultos.

Después de décadas de trabajo, los investigadores finalmente están viendo signos de éxito: una nueva generación de medicamentos contra la obesidad que disminuyen drásticamente el peso sin los graves efectos secundarios que han plagado los esfuerzos anteriores.

Estos medicamentos están llegando en una era en la que la obesidad está creciendo exponencialmente. La obesidad en todo el mundo se ha triplicado desde 1975; en 2016, alrededor del 40% de los adultos se consideraban con sobrepeso y el 13% tenía obesidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Con el peso extra a menudo viene un mayor riesgo de condiciones de salud como diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas y ciertos tipos de cáncer. La OMS recomienda dietas más saludables y actividad física para reducir la obesidad, pero los medicamentos podrían ayudar cuando los cambios en el estilo de vida no son suficientes. Los nuevos medicamentos imitan las hormonas conocidas como incretinas, que reducen el azúcar en la sangre y frenan el apetito. Algunos ya han sido aprobados para tratar la diabetes tipo 2, y están empezando a ganar la aprobación para inducir la pérdida de peso.

La capacidad de derretir el peso ajustando la biología da crédito a la idea de que la obesidad es una enfermedad. En el pasado, los científicos y el público a menudo pensaban que las personas con obesidad simplemente carecían de la fuerza de voluntad para perder peso. Pero cada vez hay más pruebas de que los cuerpos de la mayoría de las personas tienen un tamaño natural que puede ser difícil de cambiar. Sin embargo, a algunos investigadores les preocupa que estos fármacos influyan en la obsesión de algunas sociedades por ser delgadas. El tamaño corporal no siempre es un buen predictor de la salud. Las preguntas de investigación abundan, incluyendo quién responderá al tratamiento y si las personas tendrán que tomar estos medicamentos de por vida, una gran barrera para el acceso, dado que también tienen un alto precio: las inyecciones a menudo cuestan más de US $1000 cada mes. Aún así, los investigadores de la obesidad están celebrando estos desarrollos. Por primera vez, los científicos pueden alterar farmacológicamente el peso de forma segura.

Las semillas del éxito de hoy se sembraron hace décadas, cuando **Jeffrey Friedman** estaba compitiendo para descubrir qué mutación genética estaba haciendo que los ratones en su laboratorio comieran hasta que se volvieron obesos. En 1994, Friedman, genetista molecular de la Universidad Rockefeller en la ciudad de

Nueva York, descubrió que el gen defectuoso codificaba leptina, una hormona producida por el tejido graso que induce una sensación de plenitud. Dar suplementos de leptina a ratones que carecían de ella redujo su hambre y peso corporal. Siguió una explosión de investigación sobre los fundamentos de la obesidad, junto con la investigación sobre tratamientos farmacológicos. Pero estos primeros medicamentos solo condujeron a una pérdida de peso modesta y efectos secundarios graves, especialmente en el corazón. Incluso antes del descubrimiento de la leptina, los investigadores habían estado buscando hormonas que regulan los niveles de glucosa en la sangre, y habían encontrado una llamada GLP-1 (péptido similar al glucagón 1). Parecía tener el efecto opuesto de la diabetes tipo 2: GLP-1 mejoró la producción de insulina y redujo el azúcar en la sangre, lo que lo convierte en un enfoque atractivo para tratar la obesidad, según **Jens Juul Holst**, fisiólogo de la Universidad de Copenhague, quien codescubrió y caracterizó GLP-1.

En la década de 2000, la FDA comenzó a aprobar medicamentos que imitaban el GLP-1 como tratamientos para la diabetes tipo. Pero los científicos notaron que los participantes en ensayos clínicos también perdieron peso, debido al efecto de GLP-1 sobre los receptores en el cerebro que gobiernan el apetito y los del intestino que ralentizan la digestión. Con el tiempo, las compañías comenzaron a probar estos medicamentos para la diabetes para bajar de peso. A mediados de la década de 2010, uno de esos medicamentos, la liraglutida, era capaz de provocar una pérdida de peso corporal de alrededor del 8% en promedio, 5 puntos porcentuales más que para las personas que tomaban un placebo, clínicamente relevante, pero no sorprendente. A principios de 2021, los científicos quedaron impresionados por un ensayo clínico de fase III que investigaba un nuevo medicamento del mismo tipo: la semaglutida. La molécula, una versión modificada de liraglutida, actúa en las mismas vías pero permanece intacta y activa en el cuerpo durante más tiempo, y podría tener un mejor acceso a las regiones del cerebro que regulan el apetito.

Aquellos que recibieron inyecciones semanales de semaglutida perdieron, en promedio, 14.9% de su peso corporal después de 16 meses de tratamiento; los que recibieron un placebo perdieron un 2.4% en promedio. En 2021, cuatro años después de aprobarlo para la diabetes, la FDA aprobó la semaglutida para bajar de peso en adultos con obesidad.

Históricamente, no ha sido posible disminuir de manera segura el peso corporal en más del 10% a través de métodos farmacológicos. Supuestamente, estos tratamientos más nuevos también podrían mejorar la salud cardiovascular.

Ahora podría haber un medicamento aún más efectivo en ciernes: tirzepatida. La tirzepatida no solo se dirige al receptor GLP-1; también imita otra hormona involucrada en la secreción de insulina, conocida como polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP). Aprobado en 2022 para la diabetes tipo 2, este tratamiento, desarrollado por Eli Lilly, con sede en Indianápolis, Indiana, condujo a una caída del 21% en el peso corporal, en promedio, a la dosis más alta, en comparación con el 3% para el placebo.

No está claro por qué imitar ambas hormonas funciona mejor que imitar solo una. La tirzepatida podría ser un activador más potente del receptor GLP-1, y GIP podría ayudar a que los efectos secundarios de GLP-1 sean más tolerables, permitiendo dosis más altas. También es posible que GIP pueda conducir a la pérdida de peso por sí solo. A pesar de las incertidumbres, los niveles de pérdida de peso después del tratamiento con tirzepatida abordan los que generalmente se pueden lograr solo mediante cirugía bariátrica. Este procedimiento reduce el peso corporal en un 30% o más después de seis meses, y la pérdida de peso continúa durante el próximo año o dos.

A pesar de los resultados prometedores, la tirzepatida tiene desconcertados a los investigadores. Está claro cómo GLP-1 ayuda a estimular la pérdida de peso, pero el papel de GIP es una sorpresa. De hecho, los científicos han pensado durante mucho tiempo que el GIP en realidad fomenta la obesidad: los ratones con receptores GIP disfuncionales son resistentes a la obesidad. Por lo tanto, para inducir la pérdida de peso, los investigadores pensaron que el receptor debería estar apagado. Pero la tirzepatida hace lo contrario.

El GIP estimula la secreción de insulina dependiendo de los niveles de glucosa en sangre, al igual que GLP-1. Así se desarrollaron moléculas que imitaban ambas hormonas. Después de que los estudios iniciales demostraron que la activación de los receptores GIP y GLP-1 causaba pérdida de peso, las compañías farmacéuticas crearon sus propias moléculas logrando los mismos resultados, confirmando que el método funcionaba. Sin embargo, no todos han cambiado sus puntos de vista sobre GIP. Para Holst, la tirzepatida es simplemente un imitador súper poderoso de GLP-1. También puede imitar a GIP.

La compañía biofarmacéutica Amgen, con sede en Thousand Oaks, California, está buscando un medica–mento que active el receptor GLP-1 mientras frustra el receptor GIP. Los primeros datos de ensayos clínicos muestran que este tratamiento redujo el peso corporal hasta en alrededor del 15% después de 12 semanas. Otros enfoques incluyen "agonistas triples" que imitan las acciones de GLP-1, GIP y una tercera hormona, el glucagón, que también estimula la secreción de insulina. También se están explorando otras hormonas intestinales involucradas en el apetito, como el péptido YY. Y algunos investigadores están investigando el anticuerpo monoclonal bimagrumab, que aumenta la masa muscular y disminuye la grasa.

Una gran pregunta que enfrentan los investigadores ahora es si las personas necesitarán tomar estos medicamentos de por vida para mantener su peso. Un subconjunto de participantes de ensayos clínicos que dejaron de tomar semaglutida y detuvieron las intervenciones de estilo de vida del estudio recuperaron aproximadamente dos tercios de su peso perdido después de un año. Otra incógnita es quién responderá a estos medicamentos, y quién no. Es demasiado pronto para decirlo ahora, pero los medicamentos parecen ser menos efectivos para perder peso en personas con diabetes tipo 2 que en aquellos sin ella. Condiciones como la enfermedad del hígado graso y tener grasa alrededor de los órganos, conocida como grasa corporal visceral, también podrían afectar la forma en que las personas responden a diferentes medicamentos. A algunos investigadores también les preocupa que al ofrecer una solución de peso en sociedades que valoran la delgadez, estos medicamentos también podrían reforzar inadvertidamente el vínculo controvertido entre el exceso de peso y la salud. Un estudio encontró que casi el 30% de las personas que se consideran obesas son metabólicamente sanas. Otro mostró que otros problemas de salud tienden a ser un mejor predictor del riesgo de muerte de alguien que el peso, lo que demuestra la necesidad de considerar otros factores además del peso al juzgar la salud. A algunos les preocupa que las personas puedan comenzar estos tratamientos, cuyos efectos secundarios, como náuseas y vómitos, pueden ser graves, para escapar del estigma del peso, en lugar de satisfacer una verdadera necesidad de salud. Otros se preocupan por la idea de que estos medicamentos ofrecen una solución rápida. Este es un error común sobre la cirugía bariátrica. Aún así, hay mucha demanda. Y aunque estos medicamentos están entrando en el mercado, no todos los que los necesitan tendrán acceso. Para empezar, son caros: la semaglutida para bajar de peso, con la marca Wegovy, cuesta alrededor de $1300 al mes, y muchas compañías de seguros en los Estados Unidos se niegan a cubrir el gasto, principalmente debido a un malentendido de lo que causa la obesidad y ver los tratamientos como "medicamentos de vanidad". Organizaciones como la OAC están presionando a las compañías farmacéuticas para que ofrezcan programas de asequibilidad. Eli Lilly, por ejemplo, tiene un "programa puente" para Mounjaro, tirzepatida para la diabetes tipo 2, bajo el cual el medicamento puede costar tan poco como $25 durante los primeros tres meses. Novo Nordisk tiene un programa similar para Wegovy. Cualesquiera que sean los costes iniciales, algunos científicos enfatizan que abordar la obesidad podría permitir que los sistemas de atención médica ahorren enormes cantidades de dinero al reducir una serie de afecciones relacionadas con la enfermedad.

Aunque los investigadores todavía están eliminando la compleja combinación de causas de la obesidad, incluida la genética, el medio ambiente y el comportamiento, muchos apoyan la idea de que la biología juega un papel importante. Comer saludablemente y hacer ejercicio siempre será parte del tratamiento, pero muchos piensan que estos medicamentos son un complemento prometedor. Y algunos investigadores piensan que debido a que estos medicamentos actúan a través de mecanismos biológicos, ayudarán a las personas a comprender que el peso corporal de una persona a menudo está fuera de su control solo a través de cambios en el estilo de vida.

Nature 613, 16-18 (2023). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04505-7.

LA AMBICIÓN DE ALARGAR LA VIDA

La compañía estadounidense de biotecnología Rejuvenate Bio ha extendido la vida de ratones viejos utilizando terapia génica, según un estudio que aún no ha sido revisado. Los investigadores utilizaron virus para introducir tres genes en las células de ratones cerca del final de sus vidas. Estos genes reprograman las células a un estado más joven. Los ratones vivieron, en promedio, durante otras 18 semanas, en comparación con 9 semanas para los ratones de control. Los investigadores advierten que la técnica tiene riesgos desconocidos, incluido el cáncer.

POLÉMICA APROBACIÓN DE UN NUEVO MEDICAMENTO PARA EL ALZHEIMER

La FDA ha aprobado el lecanemab, el segundo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer y el primero en frenar el deterioro cognitivo. Durante un ensayo clínico, tres personas que recibieron el medicamento murieron por complicaciones relacionadas con hemorragias cerebrales y convulsiones.

PRIMERA VACUNA CONTRA LA LOQUE AMERICANA DE ABEJAS

La primera vacuna para las abejas melíferas del mundo ha sido aprobada en los Estados Unidos. Previene la loque americana, una enfermedad bacteriana altamente contagiosa que reduce las larvas a sustancia viscosa marrón. La vacuna contiene una versión muerta de la bacteria, y se incorpora a la jalea real que las abejas obreras alimentan a la reina. La reina deposita la vacuna en sus ovarios, lo que le da inmunidad a las larvas en desarrollo.

Una compañía de biotecnología en Georgia recibió la aprobación condicional del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos para la primera vacuna para las abejas, una medida que los científicos dicen que podría ayudar a allanar el camino para controlar una variedad de virus y plagas que han diezmado a la población mundial. Es la primera vacuna aprobada para cualquier insecto en los Estados Unidos.

La compañía, Dalan Animal Health, con sede en Athens, Georgia, desarrolló una vacuna profiláctica que protege a las abejas melíferas de la loque americana, una bacteria agresiva que puede propagarse rápidamente de una colmena a otra. Los tratamientos anteriores incluían la quema de colonias infectadas y todo el equipo asociado, o el uso de antibióticos. Diamond Animal Health, un fabricante que está colaborando con Dalan, posee la licencia condicional.

Esta vacuna podría ayudar a cambiar la forma en que los científicos abordan la salud animal y proteger a millones de colmenas en todo el mundo.

American Foulbrood en colmenas de abejas

¿POR QUÉ NO SE USA MÁS LA VACUNA CONTRA LA MALARIA?

Un año después de que la Organización Mundial de la Salud aprobara RTS,S, la primera vacuna contra la malaria, solo una fracción de los 25 millones de niños que la necesitan han recibido al menos una de las cuatro dosis. Se estima que la demanda es de 100 millones de dosis por año, pero el fabricante GlaxoSmithKline no puede producir nada cercano a esa cantidad. Y la vacuna, comercializada como Mosquirix, tiene una eficacia modesta. En el lado positivo, los investigadores dicen que ha allanado el camino para mejores vacunas contra una enfermedad que alguna vez se consideró intratable, con otros dos candidatos actualmente en ensayos.

LA VACUNA CONTRA EL DENGUE YA ESTÁ LISTA PARA SU APLICACIÓN, PERO EXISTEN MUCHAS DUDAS SOBRE SU SEGURIDAD

Indonesia usará la inyección a partir del próximo año, pero algunos científicos dicen que no hay datos suficientes para descartar que pueda empeorar las infecciones en algunas personas.

Una vacuna para prevenir la infección por dengue, una enfermedad transmitida por mosquitos que mata a 20 000 personas al año, está lista para lanzarse en Indonesia el próximo año. Pero el golpe está provocando debate: algunos investigadores dicen que se han pasado por alto importantes preocupaciones de seguridad.

La vacuna, llamada Qdenga y desarrollada por la compañía farmacéutica Takeda, con sede en Tokio, es particularmente significativa porque es la primera para personas que no han estado expuestas al dengue. El virus infecta hasta 400 millones de personas al año. El regulador de medicamentos de Indonesia aprobó el uso de la vacuna sin pruebas de exposición previa en agosto. El regulador de medicamentos de Europa también está considerando aprobar la vacuna sin pruebas.

La única otra vacuna aprobada, Dengvaxia, desarrollada por Sanofi en París, solo se puede administrar a personas que ya han sido infectadas. En individuos sin antecedentes de infección, Dengvaxia aumenta el riesgo de enfermedad grave, incluida la fiebre hemorrágica, que podría ser causada por una afección rara pero grave llamada realce dependiente de anticuerpos (ADE), en la que la vacunación induce anticuerpos que empeoran una infección posterior.

Es la posibilidad de ADE lo que está alimentando las preocupaciones sobre la nueva vacuna entre algunos científicos, que dicen que no se puede descartar sobre la base de los datos de ensayos clínicos recopilados hasta ahora.

Un portavoz de Takeda dice que se han recopilado datos de ensayos clínicos de más de 28 000 personas durante un período de 4.5 años, lo que está en línea con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Los datos muestran que Qdenga es segura, independientemente de la exposición pasada al dengue. Y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dice que no hay evidencia clara de un mayor riesgo de enfermedad grave en personas que no han sido infectadas previamente.

Otros investigadores dicen que Qdenga ayudará a reducir la creciente carga del dengue. El virus es endémico en más de 100 países, predominantemente en Asia. Sin tratamientos y con formas limitadas de controlar la propagación de los mosquitos, las vacunas se necesitan desesperadamente.

El dengue tiene cuatro "serotipos" distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) y se necesita protección contra dos de ellos para reducir la posibilidad de enfermedad grave. Después de una segunda infección, o vacunación seguida de una infección intercurrente, las personas generalmente están protegidas contra los cuatro.

Qdenga es una vacuna viva atenuada de dos dosis que utiliza DENV-2 como columna vertebral. Los genes de proteínas clave de los otros tres serotipos están diseñados en esta columna vertebral.

En 2019, Takeda publicó los resultados de un ensayo en 8 países, realizado en aproximadamente 19 000 niños de entre 4 y 16 años. Un año después de la inmunización, la vacuna tuvo una eficacia del 80% contra el dengue sintomático y del 95% contra la hospitalización. En un comunicado de prensa publicado en junio de este año, Takeda informó que 4.5 años después de la inmunización, la eficacia se había reducido al 61% para la infección sintomática y al 84% para la hospitalización.

El regulador de medicamentos de Indonesia ha aprobado la vacuna para personas de entre 6 y 45 años. Dejar de hacerse la prueba de exposición pasada al dengue hace que la vacuna sea más práctica y fácil de implementar. La aprobación de Qdenga para niños de seis años hará que la vacunación esté disponible para los niños más pequeños; en Indonesia, Dengvaxia tiene licencia para su uso solo en personas de nueve años o más. Más de la mitad de los niños en Indonesia han estado expuestos al dengue al menos una vez a la edad de seis años, lo que reduce cualquier riesgo potencial de ADE desencadenado por la nueva vacuna.

A mediados de octubre, un comité de la EMA recomendó que la vacuna fuera aprobada para personas de cuatro años o más en Europa y en países endémicos de dengue fuera de la Unión Europea. La Comisión Europea aún no ha anunciado su decisión. Pero algunos investigadores están preocupados de que la vacuna sea aprobada para todos, dado lo que se sabe hasta ahora. Los estudios sugieren que después de la infección por dengue, el sistema inmunológico se exagera lo suficiente como para proteger contra una segunda infección con cualquier serotipo durante uno o dos años, un fenómeno que es imitado por las vacunas. Después de ese período, las personas están protegidas solo del serotipo al que estuvieron expuestas por primera vez, y tienen un mayor riesgo de ADE cuando se infectan con otros serotipos. Una vacuna que no protege contra los cuatro serotipos en personas que nunca han sido infectadas podría inducir un fenómeno similar. Eso es probablemente lo que sucedió con Dengvaxia. Los ensayos clínicos sugirieron que la vacuna era segura antes de que se implementara en Filipinas en 2016, pero los científicos expresaron su preocupación después de revisar los datos sobre hospitalizaciones en niños pequeños. En un análisis y modelado adicionales de los datos de ensayos clínicos recopilados hasta cinco años después de la inmunización, Sanofi descubrió que la vacuna casi duplicaba el riesgo de que los niños de entre 2 y 16 años que no habían recibido infecciones previamente fueran hospitalizados, algunos con enfermedades graves, incluida la fiebre hemorrágica del dengue. El aumento del riesgo podría haberse debido a la EAE, pero eso no se ha confirmado definitivamente. El episodio causó una gran reacción en Filipinas contra las vacunas en general.

Hasta el momento, no se han notificado casos de ADE en ensayos clínicos de Qdenga. Pero algunos científicos que han revisado los datos clínicos dicen que la inyección podría aumentar el riesgo de la afección en personas que no han sido infectadas previamente, porque no parece proteger contra los cuatro serotipos. Los datos descritos en un artículo publicado en línea en octubre del año pasado muestran que las personas vacunadas sin infección previa todavía estaban protegidas contra DENV-2 en el tercer año después de su vacuna, pero tenían una protección limitada o nula contra DENV-1 o DENV-3. No hubo suficientes casos de infección con DENV-4 para determinar si la vacuna ofrecía protección contra ese serotipo en personas que nunca antes habían sido infectadas. Los datos solo proporcionan evidencia de que la vacuna tiene una protección duradera contra un serotipo, lo que significa que es posible que una infección innovadora con los serotipos 1, 3 o 4 pueda causar ADE.

Los investigadores también están preocupados porque, según los datos del ensayo, las personas vacunadas, que nunca habían tenido dengue antes de su inyección, pero que estaban infectadas con DENV-3 dos años después, tenían más probabilidades de terminar en el hospital que las personas que no habían sido vacunadas. Los números de casos son pequeños y no estadísticamente significativos, pero sugieren que la vacuna podría estar actuando como una infección por DENV-2 y, por lo tanto, aumentar el riesgo de hospitalización en personas previamente ingenuas infectadas con DENV-3. Esto es una preocupación porque DENV-3 está muy extendido en muchas áreas, incluidas partes de Indonesia.

La vacuna debería probarse en más personas sin infecciones previas antes de que se extienda a grandes poblaciones. La EMA le dijo a *Nature* que su comité había recomendado Qdenga sobre la base de más de cuatro años de datos sobre seguridad y eficacia. Dice que estos datos acumulados muestran eficacia contra DENV-1 y DENV-2, incluso en personas sin infecciones previas. Juntos, DENV-1 y DENV-2 son responsables de la mayor parte de la carga de dengue a nivel mundial, y la eficacia contra esos serotipos "supera cualquier incertidumbre restante sobre la falta de eficacia", contra DENV-3 y DENV-4, dice la EMA. El regulador de medicamentos de Indonesia no respondió a las solicitudes.

Choo Beng Goh, jefe de asuntos médicos de Takeda Asia Pacífico, dijo a *Nature* que la compañía no había identificado riesgos de seguridad importantes en los análisis a largo plazo de la vacuna. La Organización Mundial de la Salud recomienda obtener de tres a cinco años de datos de seguimiento después de la vacunación contra el dengue para evaluar la seguridad y la eficacia con precisión. Esto es consistente con el ensayo de fase III de Takeda en niños. En las personas que no han estado expuestas previamente al dengue, los datos de la vacuna a largo plazo no mostraron eficacia contra DENV-3 y no hubo suficientes datos para evaluar la eficacia contra DENV-4, pero no había evidencia de ADE asociado con la vacuna, y en general, al observar los datos que combinan los cuatro serotipos, la vacuna demostró eficacia en individuos sin infección previa.

Nature 611, 434-435 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-03546-2

EL TRATAMIENTO MÁS CARO DEL MUNDO: TERAPIA GÉNICA CONTRA LA HEMOFILIA

El 22 de noviembre, la FDA aprobó la primera terapia génica para el trastorno genético de coagulación sanguínea hemofilia B, un tratamiento único que cuesta 3.5 millones de dólares. Hemgenix, desarrollado por la compañía farmacéutica CSL Behring, con sede en King of Prussia, Pensilvania, utiliza un virus modificado para administrar un gen a las células hepáticas del receptor. El gen codifica una proteína involucrada en la coagulación de la sangre llamada factor IX, que las personas con la enfermedad no pueden producir. Los datos de los ensayos clínicos sugieren que la dosis única de Hemgenix proporcionará a las personas con hemofilia moderada a grave una protección adecuada contra hemorragias incontroladas durante ocho años, y potencialmente más. Pero el alto precio del tratamiento lo convierte en el medicamento más caro del mundo. Y aunque parece ser eficaz, las terapias de reemplazo de genes para la forma más común de hemofilia siguen siendo difíciles de alcanzar.

CSL Behring dice que el costo está justificado. En un comunicado, la compañía dijo que incluso a un costo de $3.5 millones, Hemgenix podría ahorrarle al sistema de atención médica de los Estados Unidos de $5 millones a $5.8 millones por persona tratada, debido a su efectividad comprobada para disminuir o eliminar la necesidad de inyecciones regulares de factor IX. Las personas con hemofilia B (que representan el 15% de los casos de hemofilia) reciben actualmente factor IX una o dos veces por semana. La proteína es necesaria para formar coágulos de sangre, pero las personas con la enfermedad carecen del gen necesario para producirla en cantidades suficientes. Si la afección no se trata, las personas experimentan sangrado incontrolado que puede ser potencialmente mortal.

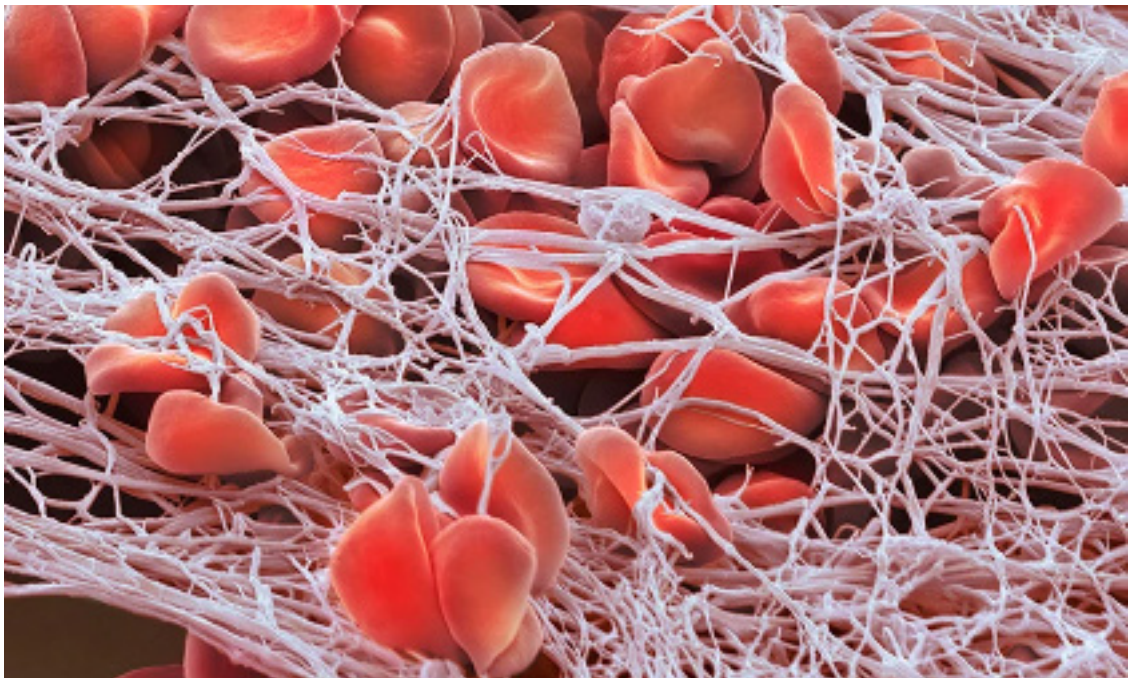
A los científicos les preocupa que el precio no sea asequible en los países de ingresos bajos y medios, donde vive la mayoría de las personas con hemofilia y donde los suministros de tratamientos y factor IX a menudo son insuficientes.

El último ensayo clínico de Hemgenix, que incluyó a 54 personas con hemofilia B, mostró una reducción del 54% en el número de episodios hemorrágicos por año, y el 94% de los participantes interrumpió cualquier terapia profiláctica dentro de los dos años posteriores a la recepción de la dosis única. Incluso la respuesta más baja en el ensayo clínico, un aumento del 10% en los niveles de factor IX, es suficiente para prevenir el sangrado espontáneo. Pero los pacientes pueden requerir tratamientos profilácticos complementarios después de lesiones, o si se someten a una cirugía mayor y sus niveles de factor IX son inferiores al 50%.

La aprobación de la FDA destaca las dificultades en la búsqueda para desarrollar terapias génicas para la hemofilia en general. Solo el 15% de las personas con hemofilia tienen hemofilia B. La mayoría tiene hemofilia A, un trastorno genético causado por una deficiencia en una proteína de coagulación sanguínea diferente llamada factor VIII, que está codificada por un gen diferente.

Encontrar una terapia génica eficaz para la hemofilia A ha resultado difícil, porque se necesita un mayor aumento en la producción de factor VIII para obtener un buen efecto terapéutico, y algunos participantes en ensayos clínicos han mostrado fuertes respuestas inmunes al vector viral utilizado para administrar el gen. En la hemofilia A, hay una disminución obvia con el tiempo y la expresión génica solo puede durar ocho años. Una vez que se tiene terapia génica viral adenoasociada, el organismo produce anticuerpos contra el vector AAV, por lo que no se puedes volver a tratar.

El 24 de agosto, la Agencia Europea del Medicamento aprobó una terapia génica para la hemofilia A por BioMarin Pharmaceutical, con sede en San Rafael, California. Después de rechazar su primera solicitud, la FDA ahora está considerando la nueva presentación de BioMarin.

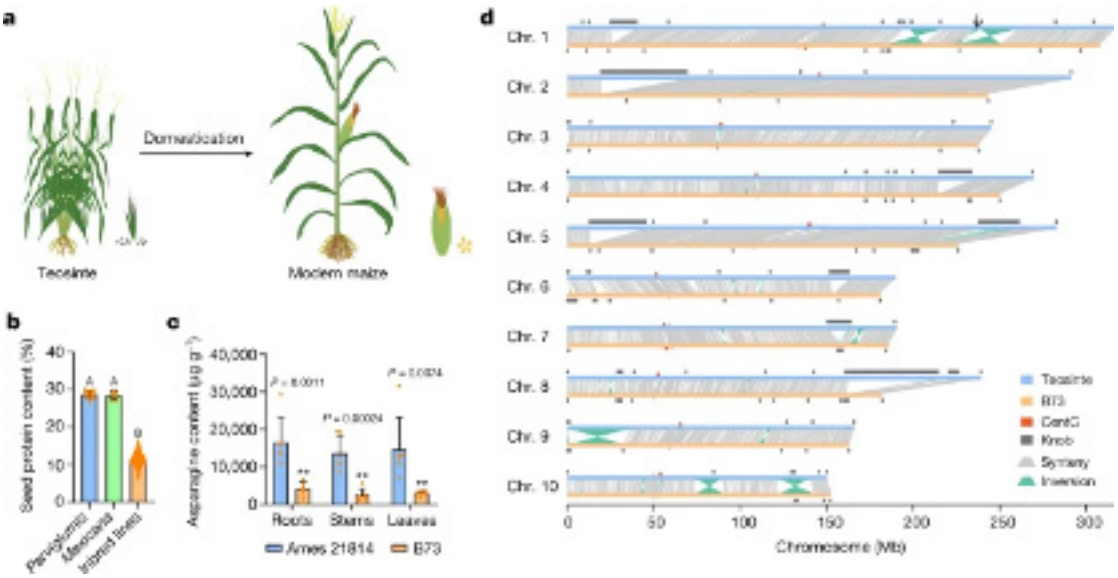


Nature 612, 388-389 (2022). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-04327-7.

UNA VARIANTE GENÉTICA EN EL MAÍZ QUE AUMENTA EL CONTENIDO DE PROTEÍNAS

Los cultivos como el maíz necesitan nitrógeno para crear proteínas, y el rendimiento de muchos cultivos modernos depende de los fertilizantes nitrogenados. Una variante genética previamente desconocida encontrada en una variedad de maíz no domesticada permite a las plantas usar nitrógeno de manera más eficiente y producir más proteínas que sus contrapartes modernas.

El teosinte, el ancestro silvestre del maíz (*Zea mays subsp. mays*), tiene tres veces el contenido de proteína de semilla de la mayoría de los endogámicos e híbridos modernos, pero se desconocen los mecanismos responsables de este rasgo. **Yongcai Huang, Haihai Wang, Yidong Zhu** y colegas del *National Key Laboratory of Plant Molecular Genetics*, en el *CAS Center for Excellence in Molecular Plant Sciences,* del *Shanghai Institute of Plant Physiology* y de la *Ecology Chinese Academy of Sciences* de Shanghai, usaron el binning de trío para crear una secuencia de ADN haplotipo contigua de un teosinte (*Zea mays subsp. parviglumis*) y, a través de la clonación basada en mapas, identificar un importante locus de rasgo cuantitativo de alta proteína, TEOSINTE HIGH PROTEIN 9 (THP9), en el cromosoma 9. THP9 codifica una enzima asparagina sintetasa 4 que está altamente expresada en teosinte, pero no en la consanguínea B73, en la que una deleción en el décimo intrón de THP9-B73 causa un empalme incorrecto de las transcripciones de THP9-B73. La expresión transgénica de THP9-teosinte en B73 aumentó significativamente el contenido de proteína de la semilla. La introgresión de THP9-teosinte en maíz moderno endogámico e híbridos mejoró en gran medida la acumulación de aminoácidos libres, especialmente asparagina, en toda la planta, y aumentó el contenido de proteína de la semilla sin afectar el rendimiento. El THP9-teosinte parece aumentar la eficiencia del uso del nitrógeno, lo cual es importante para promover un alto rendimiento en condiciones de bajo nitrógeno.



Comparación del contenido proteico y la secuencia genómica del teosinte y el maíz moderno.

Huang, Y., Wang, H., Zhu, Y. et al. THP9 enhances seed protein content and nitrogen-use efficiency in maize. Nature 612, 292-300 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05441-2.

CONSUMO HUMANO DE INSECTOS

La cría de insectos comestibles puede ayudar a mejorar la seguridad alimentaria e impulsar las economías en desarrollo. La inseguridad alimentaria puede surgir del cambio climático, los fenómenos meteorológicos extremos, como las sequías e inundaciones prolongadas, los problemas actuales de la cadena de suministro mundial y los conflictos geopolíticos impredecibles. En particular, las crecientes poblaciones de los países de ingresos bajos y medios (PIBM) requerirán una nutrición más accesible, asequible y sostenible. Con este fin, aumentar la producción agrícola y ganadera tradicional no es una solución sostenible porque estas industrias son en sí mismas un motor de la crisis climática. La creciente popularidad del vegetarianismo y el veganismo y el cambio a la carne a base de plantas o cultivada en laboratorio son esfuerzos encomiables para resolver estos problemas, pero pueden no ser aplicables o prácticos para todos los países. La cría de insectos para la alimentación generalmente requiere muchos menos recursos en comparación con la producción de carne. Los insectos comestibles también pueden complementar otras dietas al proporcionar una lista diferente de nutrientes y presentar una oportunidad para mejorar la seguridad alimentaria.

Hazarina AK and Kalita U. Human consumption of insects. Science, 12 Jan 2023, Vol 379, Issue 6628, pp. 140-141, DOI: 10.1126/science.abp8819

11

VOCES

ASESINOS DE SOMBRAS

MIGUEL NIETO

Desconozco si hay olivos en Vancouver. Supongo que no. El suroeste de Canadá no deja de ser una latitud gélida. Sí, me consta que sus bosques y parques naturales son un orgullo nacional. Como aquí, se supone. Nuestros antepasados adoraban al olivo, no sólo por ser símbolo de la longevidad, de la inmortalidad, sino porque era el árbol de los pobres. Un árbol que te lo da todo sin pedir nada a cambio. Se cultiva, sí, pero hasta los acebuches más bravíos granan olivas en tierras hoscas. El Mediterráneo y su sabiduría donde –aparte del olivo– festejamos alcornoques, encinas, algarrobos, higueras, pinos, olmos, hayas, robles, castaños…

Apreciamos sus frutos, su robustez, el mosaico de sus hojas, los requiebros de su corteza y, más allá del árbol, símbolo de vida, adoramos el bosque: el verde que nos da aliento y sombra. Cuando erramos del campo a las ciudades los plantamos en calles terrizas, ahora asfalto ceniciento. Fueron otros tiempos cuando los árboles se reverenciaban y las parejas de novios hacían camino al amar por alamedas y avenidas. Bajo su sombra. Ya duele la boca de clamar por los árboles cuando certifican ahora que su influencia es capital en el desarrollo de nuestros hijos. Más de lo que imaginábamos. Un equipo de científicos canadiense ha estudiado desde su nacimiento a 27.000 bebés de Vancouver. Durante cinco años ¿Objetivo?: conocer cómo influye el entorno urbano en el que viven en su desarrollo intelectual, social, emocional; en su salud, madurez, habla, comportamiento… Los resultados han sido publicados por Matilda van den Bosch, que trabaja en el Instituto de Salud Global de Barcelona. O sea, que nos queda cerca para aplicarnos el cuento.

No esperaban conclusiones tan categóricas pero los niños que vivieron sus primeros cinco años en un entorno con abundantes árboles (abundantes, no unos cuantos) han tenido mejor desarrollo que los condenados a un paisaje de pavimento, asfalto o tierra baldía. Pero ojo, no se trataba sólo de tener más verde, sino más árboles. Los que gatearon césped obtuvieron perfiles similares a los enladrillados. Y, por contra, quienes dieron sus primeros pasos y jugaron en arboledas y parques boscosos están más sanos y más lúcidos. Todos niños de la misma ciudad. Los expertos hablan de que un mar de copas de árboles mitiga la contaminación, los ruidos y el calor. Los arropados por la fronda urbana son niños más sanos, más vivaces, tienen menos fatiga mental y mejoran su atención y concentración.

La conclusión de Van den Bosch es inequívoca: "Convertir las superficies pavimentadas en zonas verdes y, en particular, aumentar la presencia de árboles en los barrios puede tener efectos positivos para la salud y el desarrollo en la primera infancia". Bien. Entonces, para aclararnos: ¿Qué parte de todas las teorías sobre los beneficios de los árboles en las ciudades no entienden quiénes rigen sus destinos? ¿En qué piensan estos asesinos de sombras? ¿Cuándo va a parar la tala desaforada? ¿Hasta cuándo será impune torturar los espacios públicos? ¿Qué maldición nos condena a tragar con maceteros con florecitas, plazas asoladas de adoquín y calles impersonales y grises?

Los asesinos de sombras son una especie no en peligro de extinción sino con peligro de extinguir. Nos abocan a vivir en ciudades sin alma, aunque también somos habitantes sin conciencia. Serruchan los árboles por docenas y ya ni tan siquiera nos sorprende. Nos resbala. ¿Se imaginan los resultados si ese estudio lo hubieran hecho aquí, en nuestra tierra, donde proliferan tantos asesinos de sombras? Tan cercanos. Tan ufanos. Tan taimados. Por cierto, el hallazgo de la corrosiva metáfora, la de asesinar las sombras, es de Rafael García Conde, sólo que, más poeta, habla en singular. Mienta a la asesina de sombras, una vecina que no es "amante de la luz, ni cirujana de ramas muertas". Adivinen.

...Y LLEGÓ EL INVIERNO, CON LOS BICHOS DE PICNIC...

LOURDES MANSOUL

En septiembre -como los escolares- los bichos (virus, bacterias, hongos, parásitos y otros microbios de cualquier tamaño) vuelven al cole y organizan la fiesta. Especialmente los niños, que lo devoran todo, se los tragan por toneladas y los llevan a sus casas para febriculizar a padres y abuelos, testarles los pulmones con una buena tos y comprobar si sus mocosas narices responden al estímulo microbiano.

Como siempre, los políticos van detrás. Solo se adelantan para los votos, pero nunca para prever el futuro -sea económico, demográfico, laboral, social o sanitario. Como la moda COVID todavía no se ha esfumado -aunque en el subconsciente colectivo interesa más la juerga y el desmadre festivo que la precaución- los mismos que no tuvieron idea de lo que hacer con el primer brote-, como todavía no se gastaron todas las vacunas que compraron antes de saber si servían para algo, vuelven ahora a la carga con la vacuna anti-COVID cuarta dosis. Les da igual que la gente esté inmunizada o no. Les da igual que les haya visitado el coronavirus hace un mes o un año; lo importante es la cuarta dosis, para lavar conciencias y vaciar la estantería de vacunas viejas, que pudieron ser útiles contra los primeros coronavirus, pero que no han demostrado serlo contra Ómicron, de lo contrario ya todo el mundo estaría inmunizado y no habría casos invernales.

Detrás de los políticos oportunistas van los pasivos colegios de médicos, más ocupados con la cesta de Navidad y los festejos de Reyes para los huérfanos que de la salud de los ciudadanos, porque los colegios son máquinas burocráticas a las que interesa poco la salud, más allá de los intereses políticos, económicos y corporativos de sus colegiados.

Los científicos siguen predicando en el desierto. Lo que pasa es que cada desierto tiene su cosa. No se puede comparar el Sahara (el tercer desierto más grande del mundo, de 9 millones de kilómetros cuadrados y mucha pobreza -detrás de los enormes desiertos Antártico (13.8 millones de kilómetros cuadrados) y Ártico (13.7 millones de kilómetros cuadrados)) con el desierto de Arabia (3.3 millones de kilómetros cuadrados) o el desierto de Australia (1.3 millones de kilómetros cuadrados). Ni la riqueza natural de la arena y el bajo suelo son iguales; ni los políticos son iguales; ni los camellos tienen parecido -cada cual valora su caca de forma diferente. Los científicos que predican en desiertos ricos suelen tener audiencia al estar vendidos a los intereses de los lobbies políticos y económicos que les pagan; en cambio, los que predican en desiertos pobres se tienen que

conformar con la audiencia de los camellos y los beduinos que limpian la caca de los camellos. Pero, unos y otros predican, que lo importante es predicar, para no perder la costumbre de hablar en el desierto. Entre tanto, las sociedades científicas, siguen con su concierto electoral bianual para satisfacer el ego de sus líderes de opinión, también entregados a la causa de quien corta el bacalao, porque la ciencia ortodoxa nunca es discrepante. Los heterodoxos, a la hoguera.

Por su parte, los chinos siguen exportando virus y fake news "pseudocientíficas", generando nuevas patentes -algunas tan fake como sus noticias; la industria farmacéutica sigue cobrando prebendas de los estados por investigación de productos que no sirven para nada; y el aparato mediático -acostumbrado a predicar más y mejor que los científicos- va vendiendo sus productos a las órdenes del mejor postor.

Y aquí abajo, como siempre, estamos el pueblo llano, por el que todos dicen desvivirse -porque todos viven de los mismos impuestos-, pero al que nadie pregunta; y ante cualquier nueva calamidad, más impuestos; ante cualquier chantaje energético, más coste y más impuestos; ante cualquier capricho político, más impuestos; ante cualquier campaña bélica amañada, más impuestos para armamento para los pobres ucranianos, sin la mayoría saber dónde está Ucrania, de dónde procede, a quién sirve y cuántas falsas verdades esconde en su pugna con Rusia; y para que se preocupen más por su salud que por los desmadres, negligencia, decisiones erráticas, abusos de poder, descomposición de la estructura de equilibrio democrático (separación de poderes, ejecutivo, legislativo, judicial), ideologización educativa, sectarismo social, sexismo cultural y demás desmanes políticos, de los cuales ciertos gobiernos teratogénicos son especialistas. Y mientras los obsesos del poder fraudulento se acuestan y copulan con las rameras del burdel de la ignorancia, a las despreciables masas -mientras no toque votar- se les echa en invierno un nuevo coctel de bichos adobados con vacunas hasta la primavera, cuando toque calentar motores electorales.

Interesa publicitar cuántos muertos causó la COVID -hayan sido por COVID o no; no interesa contabilizar cuántos muertos y efectos secundarios graves causan las vacunas aprobadas por conducto express -sobre todo ahora que los negacionistas están más calladitos. Se aplauden las investigaciones sobre COVID persistente, pero no interesa saber si los efectos de la infección por coronavirus causan más estragos y tiene efectos más duraderos en aquellas personas con enfermedades crónicas que llevan descaradamente desatendidas casi tres años.

Y mientras el coste de la vida sube, sin control, por los caprichos y abusos de los políticos que se meten en fregados bélicos y energéticos, sin atisbar las consecuencias de sus decisiones negligentes, los funcionarios públicos -encerrados en sus urnas de cristal antipandemia- reciben nuevas compensaciones -casi tan vergonzosas como las de los filoetarras, prevaricadores y secesionistas-, los jueces y magistrados se enzarzan en riñas ideológicas que les convierten en guardianes incapaces de la legalidad constitucional -mientras los litigios se apilan en los juzgados privando a la gente de derechos fundamentales, como el que te escupan en la cara y tengas que pedir perdón al cerdo que te escupió- y los analfabetos políticos pisan el acelerador de la estupidez irrelevante y distractiva para que la atención colectiva no se desvíe de lo supérfluo.

Y el pueblo llano resiste, mientras los bichos se van de picnic…

12

NOMBRAMIENTOS

DRA. CARMEN MONTERO

La Dra. Carmen Montero se incorpora a EuroEspes Health como Directora del Departamento de Medicina Interna. La Dra. Montero es Jefe de Servicio de Medicina Interna en el Hospital Universitario de Torrejón y Profesora de Patología Médico-Quirúrgica III en la Universidad Francisco de Vitoria en Madrid.

Con un extenso curriculum, la Dra. Montero se Licenció en Medicina y Cirugía y se doctoró en la Universidad de Salamanca; se formó como Residente en Medicina Interna en la Clínica Puerta de Hierro en Madrid, donde posteriormente desempeñó funciones de médico adjunto de Urgencias, igual que en Hospitales de Madrid San Chinarro y Torrelodones. Ha sido Profesora en la Universidad CEU y ha trabajado en el Hospital Central de la Cruz Roja y en el Hospital Universitario de Torrejón.

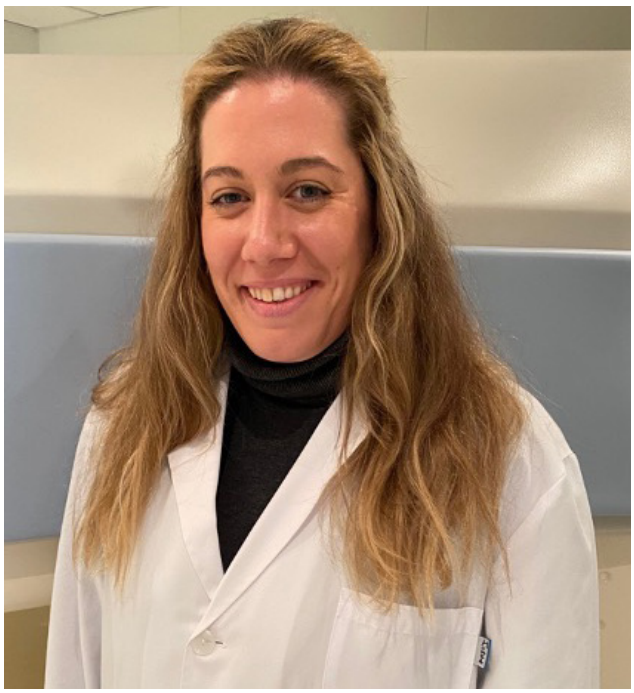
La Dra. Montero ha realizado multitud de cursos de formación que robustecen su perfil profesional, ha participado en diversos programas de investigación y cuenta con más de medio centenar de contribuciones científicas.

DR. JAVIER ALMEIDA

El Dr. Javier Almeida se incorpora como Médico Adjunto al Departamento de Cardiología. El Dr. Almeida es Licenciado en Medicina y Cirugía y especialista en Medicina Familiar y Cardiología, además de Doctor en Ciencias Médicas. Se formó en Cardiología en el Hospital Hermanos Ameijeiras de la Habana, Cuba, y en el Hospital Meixoeiro, de Vigo, en España; es un profesional con amplia experiencia en cardiología intervencionista (angiografía coronaria, angioplastia, valvuloplastia, cateterismo cardiaco, biopsia endomiocárdica, marcapasos). Ha ejercido su especialidad en Cuba, Yemen, Guyana y Perú. A su extensa formación, añade experiencia multidisiciplinar y un espíritu innovador reflejado en una treintena de publicaciones científicas.

PAULA JIMÉNEZ

Paula Jiménez se incorpora a EuroEspes Health como Enfermera responsable del Departamento de Enfermería en la sede de EuroEspes Health en Madrid. Paula Jiménez es Enfermera titulada y Experta Universitaria en Prescripción, así como Técnico Superior en Higiene Bucodental y Técnico Operador de Rayos X. Su experiencia profesional es amplia en diversas instituciones sanitarias, como el Hospital Universitario Infanta Cristina (Medicina Interna, Psiquiatría), Hospital Universitario Quirón Madrid y Hospital Vithas Nuestra Señora de América Madrid (Onco-Hematología, Unidad de Hospitalización: cirugía plástica, cirugía máxilofacial, ORL, medicina interna, traumatología, cardiología, urología, digestivo), y Adeslas.



GABRIELA TORRES GONZÁLEZ

Gabriela Torres se incorpora a EuroEspes Health como Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear en el Servicio de Ultrasonografía. Gabriela Torres es especialista en Ecocardiografía, con un Máster Universitario en Ecocardiografía por la Universidad Complutense de Madrid y experiencia profesional en Hospital La Paz (Unidad de Imagen Cardiaca. Dra. Mar Moreno), en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Ecocardiografía. Dr. Javier Bermejo), en Ecocardiografía y Ecografía Vascular Periférica con el Prof. Dr. Kurt JG Schmailzl en Ruppiner Kliniken GmBH, Neuruppin, Brandenburgo, Alemania, en el Jefferson Ultrasound Research and Education Institute de la Escuela Internacional de Ecografía de la Thomas Jefferson University con el Dr. Leandro Fernández, y en la Universidad Central de Venezuela. Actualmente trabaja como Ecocardiografista Auxiliar de Cardiología en el Hospital Virgen del Mar en Madrid, donde realiza ecocardiografía transtorácica a pacientes ambulatorios e ingresados, colocación de dispositivos de monitorización (Holter ECG, MAPA) y asistencia en pruebas de esfuerzo y ecocardiografía de esfuerzo.

13

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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).

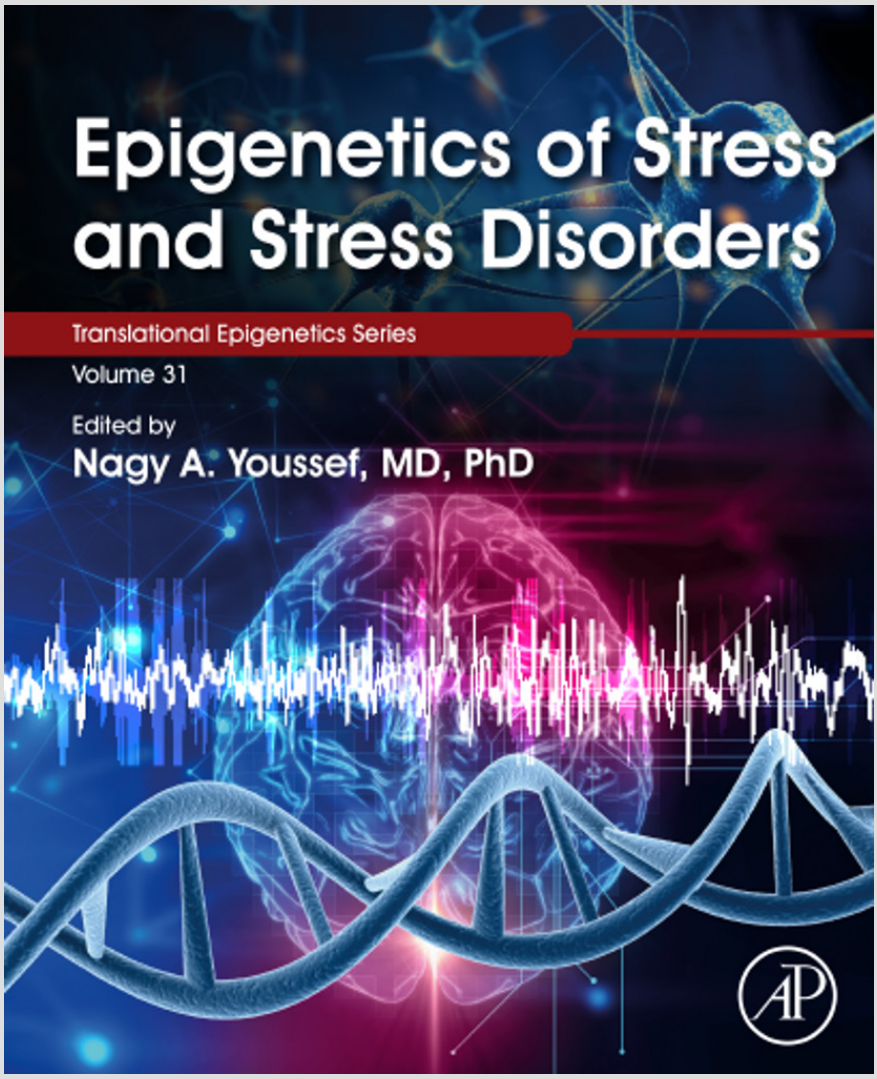
Cacabelos R. Preface. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2022; 22:1.

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.

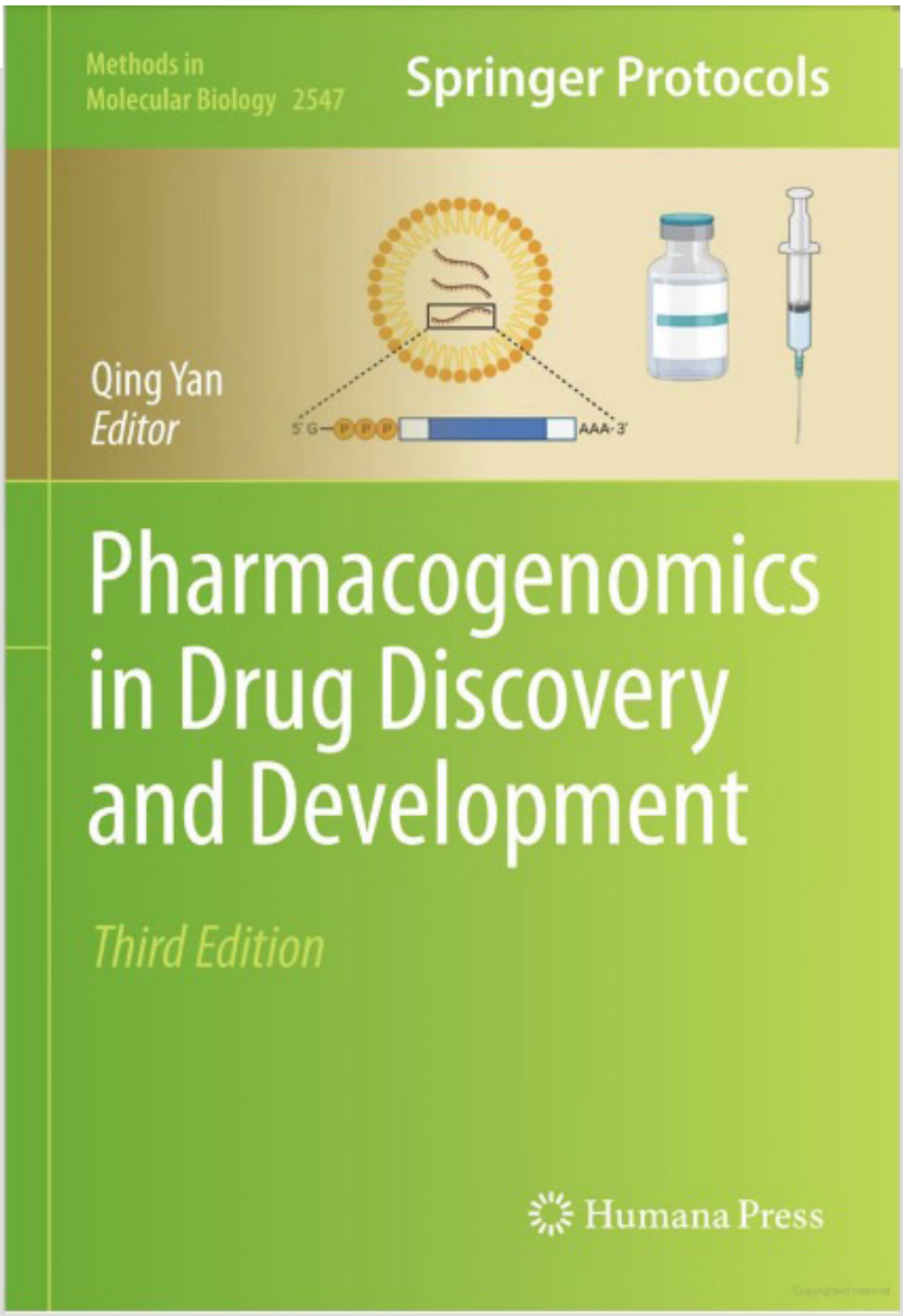
Cacabelos R, Carril JC , Corzo L, Pego R, Cacabelos N, Alcaraz M, Muñiz A, Martínez-Iglesias O, Naidoo V. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. Pharmacogenomics 10.2217/pgs-2022-0137, 2023.



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).



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).

pharmaceutics

MDPI

Article

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

Olaia Martinez-Iglesias *,†, Vinogran Naidoo †, 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 *SIRT1* 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 AD-related 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.

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

Citation: Martinez-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

Academic Editor: Xiaoyong Wang

Review

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Pharmacogenomics

Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease

Ramón Cacabelos*[1], Juan C Carril[2], Lola Corzo[3], Rocío Pego[4], Natalia Cacabelos[5], Margarita Alcaraz[6], Adriana Muñiz[6], Olaia Martínez-Iglesias[7] & Vinogran Naidoo[8]

[1]Department of Genomic Medicine, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

[2]Department of Genomics & Pharmacogenomics, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

[3]Department of Medical Biochemistry, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

[4]Department of Neuropsychology, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

[5]Department of Medical Documentation, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

[6]Department of Nursing, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

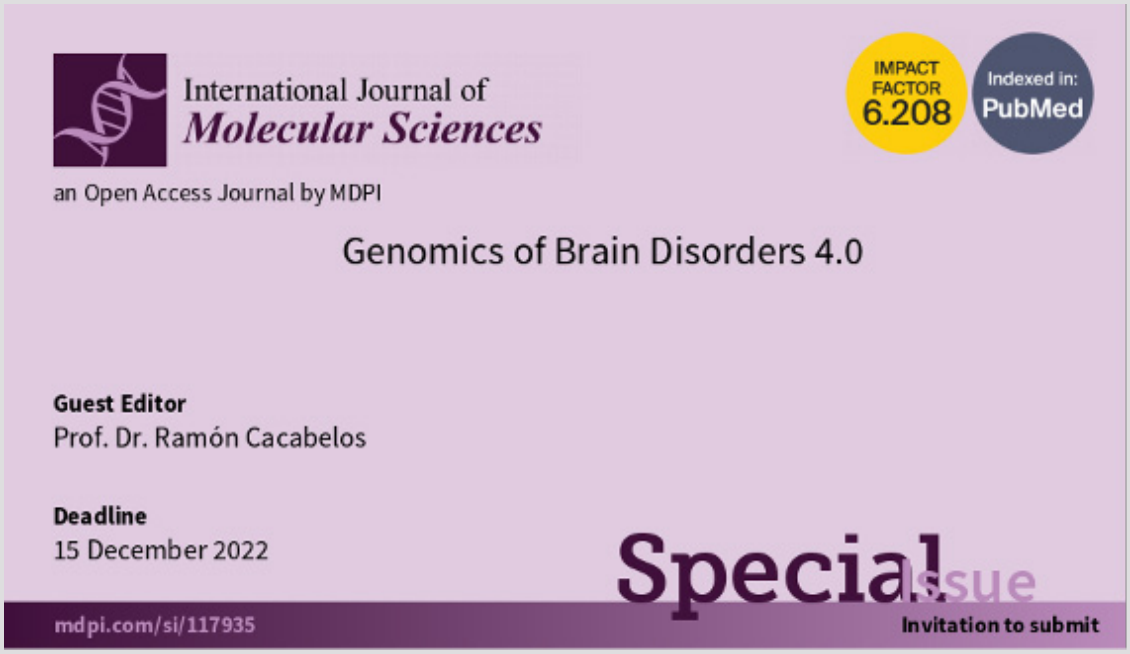
[7]Department of Medical Epigenetics, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

[8]Department of Basic Neuroscience, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

*Author for correspondence: Tel.: +34 981 780 505; rcacabelos@euroespes.com

Anxiety and depression coexist with cognitive impairment in Alzheimer's disease along with other concomitant disorders (>60%), which require multipurpose treatments. Polypharmaceutical regimens cause drug–drug interactions and adverse drug reactions, potentially avoidable in number and severity with the implementation of pharmacogenetic procedures. The accumulation of defective variants (>30 genes per patient in more than 50% of cases) in pharmagenes (pathogenic, mechanistic, metabolic, transporter, pleiotropic) influences the therapeutic response to antidementia, antidepressant and anxiolytic drugs in polyvalent regimens. *APOE, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, COMT, MAOB, CHAT, GSTP1, NAT2, SLC30A8, SLCO1B1, ADRA2A, ADRB2, BCHE, GABRA1, HMGCR, HTR2C, IFNL3, NBEA, UGT1A1, ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, MTHFR* and *OPRM1* variants affect anxiety and depression in Alzheimer's disease.

International Journal of
Molecular Sciences
MDPI
International Journal of Molecular Sciences has a new 2021 Impact Factor!
Impact Factor
6.208
www.mdpi.com/journal/ijms


International Journal of
Molecular Sciences
IMPACT FACTOR 6.208
Indexed in: PubMed
an Open Access Journal by MDPI
Genomics of Brain Disorders 4.0
Guest Editor
Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Deadline
15 December 2022
Special Issue
mdpi.com/si/117935
Invitation to submit

life

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT FACTOR 3.817

Covered in: PubMed

New Trends in Pharmaceutical Science

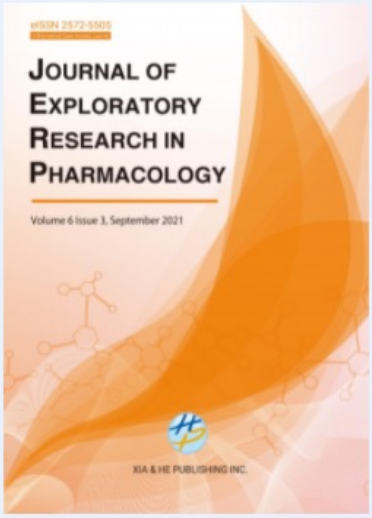
Guest Editor
Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline
26 August 2022

Special Issue

mdpi.com/si/61139

Invitation to submit



eISSN: 2572-5505

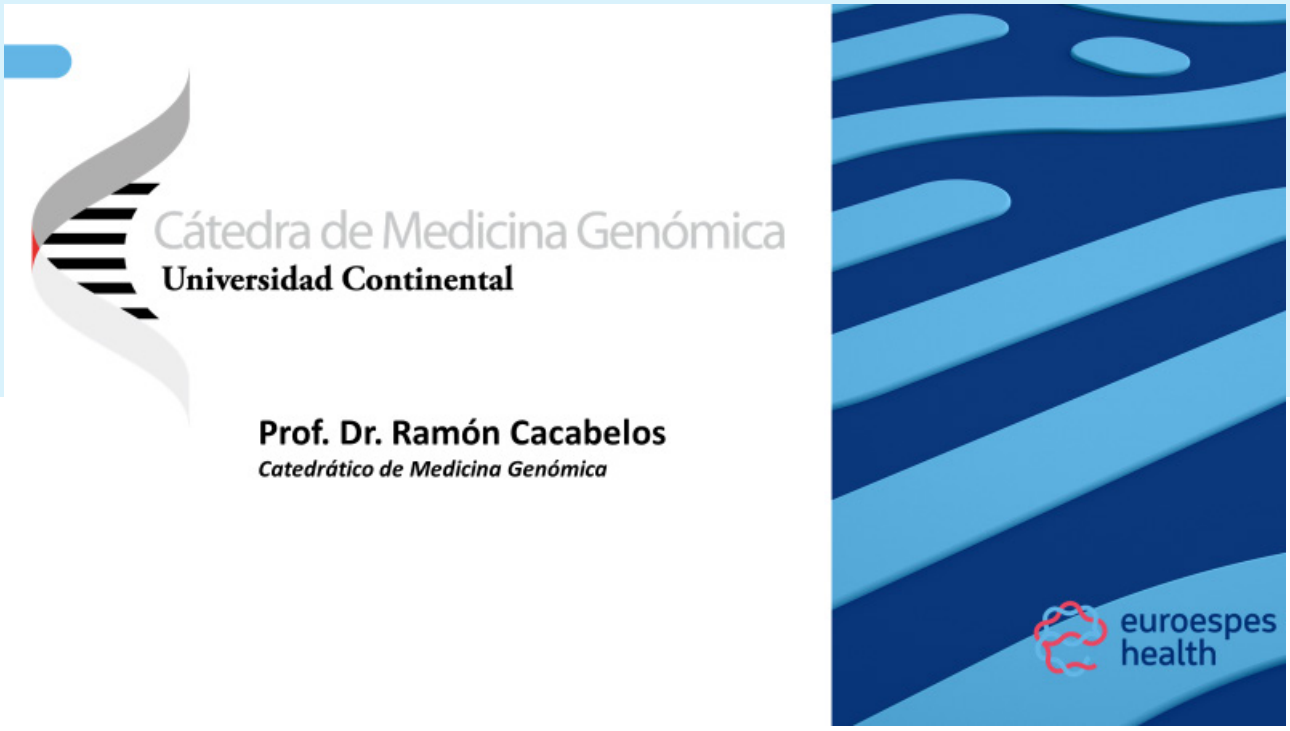
Editors-in-Chief :

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

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

14

ACTIVIDAD ACADÉMICA


Cátedra de Medicina Genómica
Universidad Continental
Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Catedrático de Medicina Genómica
euroespes health

CÁTEDRA DE MEDICINA GENÓMICA DE LA UNIVERSIDAD CONTINENTAL
Universidad Continental inaugura primera cátedra de Medicina Genómica y Farmacogenómica en el Perú
euroespes health

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA GENÓMICA
Universidad Continental | Escuela de Posgrado
WAGEM
CLASES A DISTANCIA EN TIEMPO REAL
Curso de Especialización en
Medicina Genómica
80 horas lectivas
Excelencia docente
Excelencia docente
Excelencia docente
euroespes health

Universidad Continental | Escuela de Posgrado
Diploma de Especialización en
Medicina Genómica
euroespes health

15

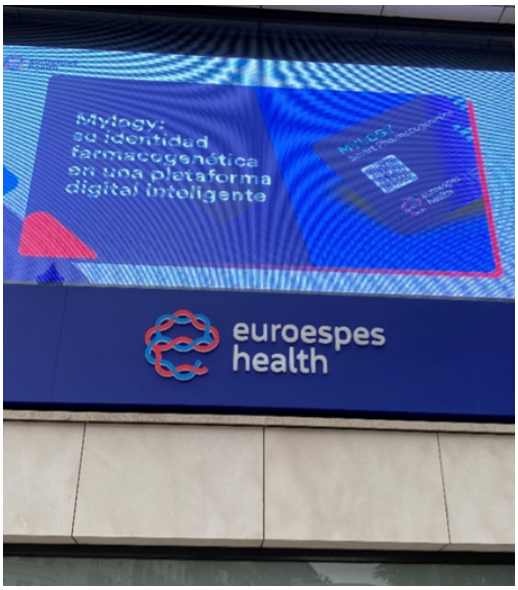
SECCIÓN PROMOCIONAL

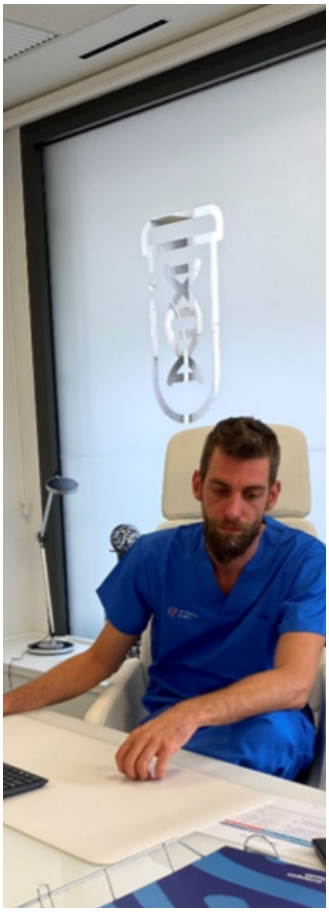
CENTRO INTERNACIONAL DE NEUROCIENCIAS Y MEDICINA GENÓMICA

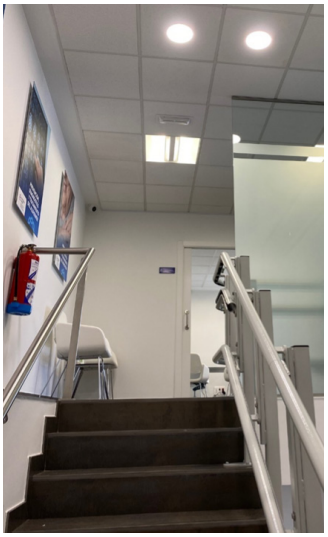
EUROESPES-HEALTH
STA. MARTA DE BABÍO, 15165-BERGONDO, CORUÑA, ESPAÑA
TEL.: +34-981-780505
E-MAIL: INFO@EUROESPES.COM
WWW.EUROESPES.COM

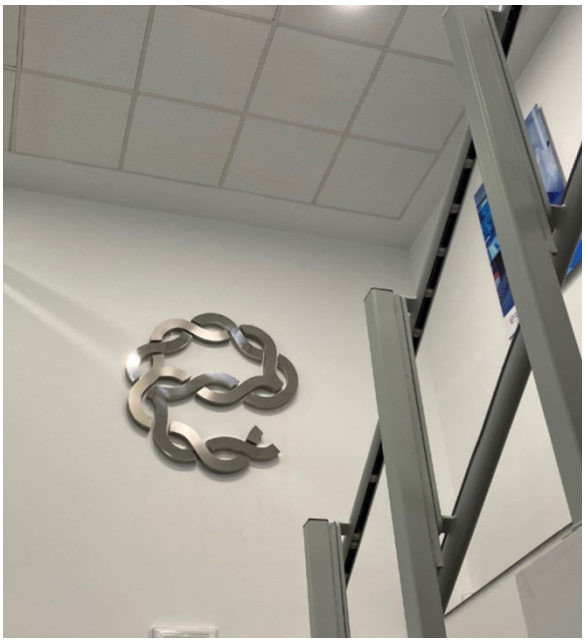
CENTRO MÉDICO EUROESPES HEALTH-MADRID

MEDICINA PERSONALIZADA
C/ ALMAGRO, 34. 28010-MADRID
TEL.:(+34) 900 922 300
E-MAIL: MADRID@EUROESPES.COM









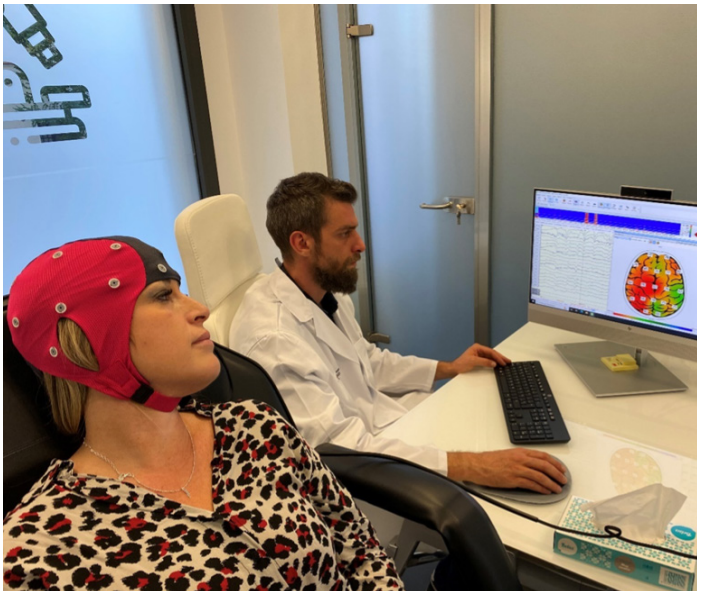
Ebiotec
BIOTECNOLOGÍA
AL SERVICIO DEL
BIENESTAR

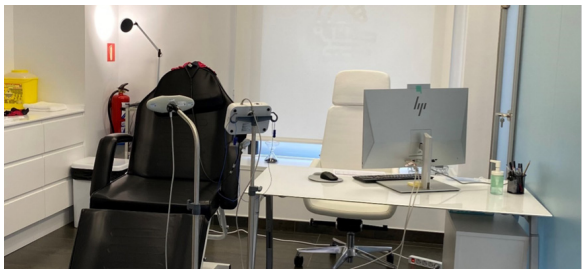
PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL PARKINSON
PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL ALZHEIMER

PERFIL
GENÓMICO
PERSONAL

PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL ALZHEIMER

PHILIPS





PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL ALZHEIMER

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2021

ENERO - N°08

FEBRERO - N°09

MARZO - N°10

ABRIL - N°11

MAYO - N°12

JUNIO - N°13

JULIO - N°14

AGOSTO - N°15

SEPTIEMBRE - N°16

OCTUBRE - N°17

NOVIEMBRE - N°18

DICIEMBRE - N°19

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

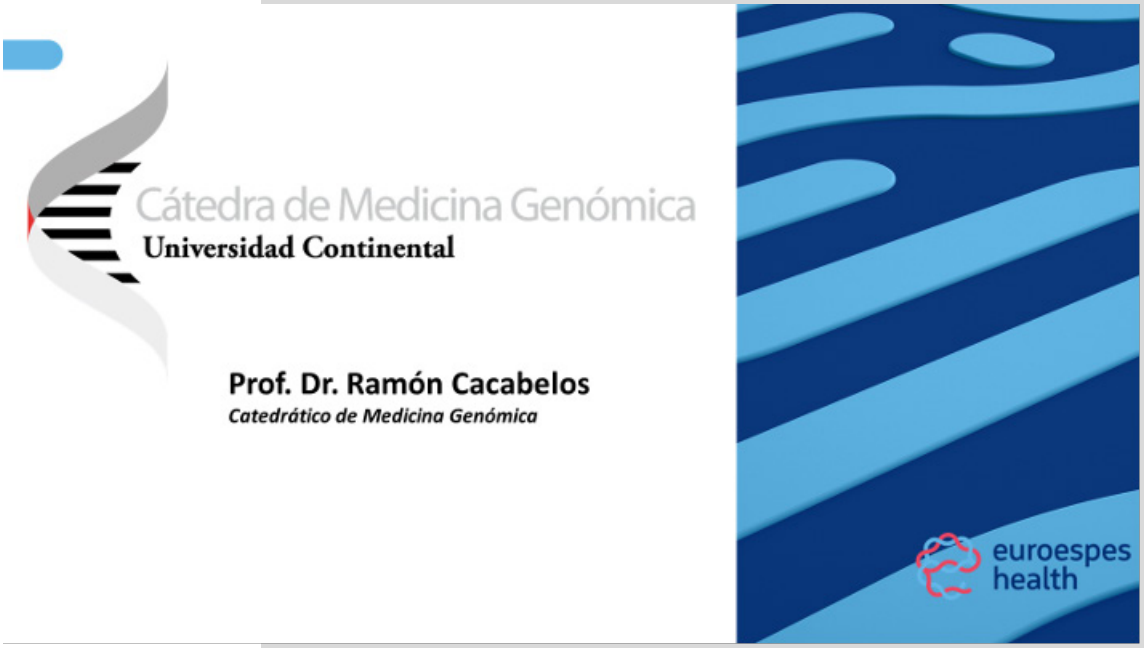
SEPTIEMBRE - N°28

OCTUBRE - N°29

NOVIEMBRE - N°30

DICIEMBRE - N°31

CÁTEDRA DE MEDICINA GENÓMICA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD CONTINENTAL



MYLOGY

MYLOGY
euroespes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
(+34) 981 780 505
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine
(+34) 981 780 511
www.euroespes.com
info@euroespes.com
Smart Pharmacogenetics
www.mylogygenomics.com

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE.
MYLOGY
Smart Pharmacogenetics
euroespes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
MYLOGY
euroespes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

MYLOGY

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

Ramón Cacabelos

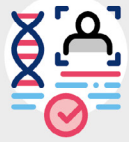
PERFIL FARMACOGENÓMICO

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

SANGRE O SALIVA

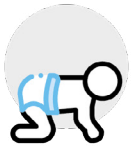
A partir de una muestra de sangre o saliva obtenemos un perfil personalizado que determina qué fármacos podemos tomar, cuáles evitar y en qué dosis son más eficaces para cada individuo.

ANÁLISIS GENÉTICO



PERFIL FARMACOGENÓMICO

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



RECIÉN NACIDO

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

PARA TODA LA VIDA

Un único análisis para una enorme cantidad de tratamientos

VEJEZ

Gestión más efectiva de pacientes polimedicados

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

SISTEMA NERVIOSO

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

CARDIOLOGÍA

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

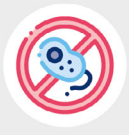
TRAUMATOLOGÍA

- Analgésicos
- Anestésicos
- Anti-inflamatorios
- Corticosteroides

ONCOLOGÍA

- Antineoplásicos

ENF. INFECCIOSAS



- Antibióticos
- Anti-infecciosos

OTRAS ESPECIALIDADES

- Antihistamínicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Antiglaucoma

PgenP

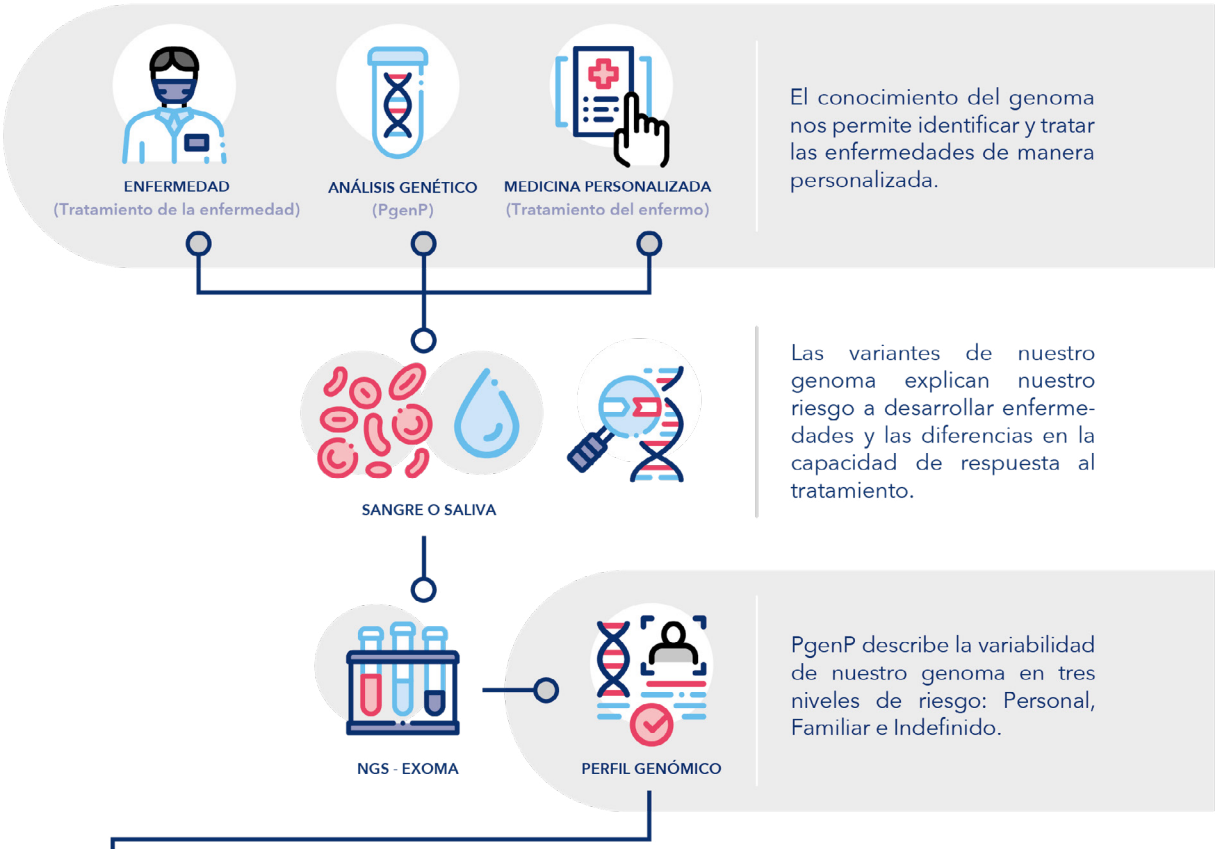
Perfil Genómico Personal

Genómica y Farmacogenómica

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)



1. Variantes de riesgo personal

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

2. Variantes de riesgo familiar

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

3. Variantes de riesgo indefinido

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

PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS DE EBIOTEC

LÍNEA MARINA

Potenciador del sistema inmune.
Inmunomodulador.

Energizante.
Prometabólico.
Inmunopotenciador.

Antiosteoporosis.
Déficit de vitamina D.

Hipolipemiante.
Anti-arterioesclerótico.
Anti-oxidante.

Regulador del crecimiento celular.

LÍNEA HÍBRIDA

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

Antianémico.
Energizante.
Prometabólico.

Potencia y satisfacción.

Hepatoprotector.

LÍNEA VEGETAL

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

Neuroprotector.
Pro-dopaminérgico.
Anti-parkinsoniano.

Ebiotec

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

Editor : Dr. Ramón Cacabelos
Secretaría de Redacción : Natalia Cacabelos
Secretaría Técnica : Dr. Vinogran Naidoo, Dr. Juan C. Carril
Fotocomposición y Diseño : Chalana

Sta. Marta de Babío s/n, 15165-Bergondo,
Coruña, España
T : (+34) 981-780505
W : www.euroespes.com
E : comunicacion@euroespes.com
protocoloasistencial@euroespes.com

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica