

Vol. 34 (marzo) 2023

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

The EuroEspes Health Medical Journal

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica



CONTENIDOS

1 Editorial Marzo

Un bien de consumo llamado Salud

2 Noticias EuroEspes

EuroEspes Health pone en marcha un Plan de Prevención Cerebral de ámbito nacional para empresas y colectivos de alto riesgo

Científicos de EuroEspes Health descubren graves anomalías en la expresión del gen APOE en pacientes portadores del alelo APOE-ε4 con enfermedad de Alzheimer

3 Sistema Nervioso

Células Madre para construir un Cerebro Humano

Primer mapa del cerebro de mosca

Codificación cerebral del frío y el calor

La dopamina mesolímbica adapta la tasa de aprendizaje

Tratamiento con neurocélulas madre fetales para la enfermedad de Parkinson

La α-sinucleína cutánea diferencia las sinucleinopatías

La ubicación de las hiperintensidades de la sustancia blanca cerebral influye sobre el deterioro cognitivo

Variantes de receptores estrogénicos vinculadas a la enfermedad de Alzheimer

Conspiración de microglía y células T para impulsar la neurodegeneración en un modelo de Alzheimer

Terapia génica para Epilepsia

Un primer paso hacia la medicina preventiva de la esclerosis múltiple

Competencia interhemisférica durante el sueño

Estructura tridimensional de los receptores del olor

4 Cáncer

Las células cancerosas remodelan los filamentos nucleares de actina para resistir la quimioterapia

RBFox2 modula una firma metastásica de cáncer de páncreas

Reemplazo del receptor de células T de precisión no viral para terapia celular personalizada

5 Genómica

Cómo mutaciones raras contribuyen a rasgos complejos

Separación de fases aberrantes y disfunción nucleolar en enfermedades genéticas raras

Predicción de la frecuencia de recombinación a partir de la distancia del mapa genético

Los niños nacidos por edición genética CRISPR son criaturas imperfectas de alto riesgo

El sexo y la edad afectan la expresión génica circadiana

Un código genético intercambiado previene las infecciones virales y la transferencia de genes

6 Epigenética

Herencia de marcas de ADN epigenético estudiadas en un nuevo modelo de ratón

El envejecimiento del ARNm da forma al metiloma Cap2 en el ARNm de mamíferos

Los efectos maternos de la restricción dietética sobre la expresión y reproducción de ADN metiltransferasa (DNMT) en dos clones de *Daphnia pulex*

La edición del epigenoma de *MECP2* rescata las neuronas del síndrome de Rett

Secuenciación simultánea del genoma y del epigenoma

Ingeniería de la herencia epigenética transgeneracional en mamíferos

7 Seminario

Sexo y Género en enfermedades del neurodesarrollo

8 Actualidad COVID-19

El debate político sobre el origen de COVID en Estados Unidos

Ahora se dice que el origen de COVID está vinculado a perros mapache

¿Cuándo dejará el COVID de ser una emergencia global?

¿Deberían administrarse las vacunas contra la COVID anualmente?

La próxima generación de vacunas contra el coronavirus

El antiviral Ensitrelvir podría acortar los síntomas de COVID leve y reducir el riesgo de COVID prolongado

El cierre de escuelas por COVID cuesta a los niños un tercio del aprendizaje de un año

¿Cuánto dura la inmunidad COVID?

9 Artículos Originales

La dinámica de los iones de hidrógeno como vínculo fundamental entre la neurodegeneración y el cáncer: su aplicación a las enfermedades neurodegenerativas, con énfasis en la esclerosis múltiple (Parte 2)

Salvador Harguindey, Julián Polo Orozco, Stephan J. Reshkin, Khalid Alfarouk

Farmacogenética de la depresión y la ansiedad en la demencia

Ramón Cacabelos, Juan C. Carril, Lola Corzo, Rocío Pego, Natalia Cacabelos, Margarita Alcaraz, Adriana Muñiz, Olaia Martínez-Iglesias, Vinograd Naidoo

Productos naturales bioactivos como reguladores epigenéticos en el tratamiento de Trastornos Neurodegenerativos

Olaia Martínez-Iglesias, Vinograd Naidoo, Iván Carrera, Lola Corzo, Ramón Cacabelos

10 Brevialia

Las bacterias desafían dogmas de la biología clásica

El metabolismo de la serina y los lípidos regulados por insulina impulsa la neuropatía periférica

Panorama de transmisión de persona a persona de los microbiomas intestinales y orales

Disección de la identidad celular y predicción de cambios fenotípicos con CellOracle

Diálogo de Telómeros y Mitocondrias para matar células desobedientes

Motivación y sexo

Influencias individuales, intergrupales y nacionales en la creencia en teorías conspiratorias

Los roles de la atención, la función ejecutiva y el conocimiento en el envejecimiento cognitivo de la memoria de trabajo

La Soledad a través del tiempo y el espacio

Los secretos del único pescado que vive en el hielo

Las moscas de la fruta son la primera especie conocida capaz de probar alimentos alcalinos

El mundo se enfrenta a una grave crisis de agua

El diálogo entre las células intestinales especializadas y los nervios contribuye al sesgo sexual del dolor intestinal

Los humanos han vivido en la meseta tibetana durante 5000 años

11 Mercado de la Salud

Abuso de Antibióticos en Animales

El automóvil condiciona el pensamiento objetivo

Microscopios inteligentes que se adaptan a las peculiaridades de las muestras

Mosquitos australianos que transmiten enfermedades

Disminuye el número de fármacos aprobados por la *US Food & Drug Administration* (FDA)

Colaboración pública-privada para acelerar los descubrimientos terapéuticos relacionados con la insuficiencia cardíaca

Un neuromarcador para el deseo de drogas y alimentos distingue a los consumidores de drogas

Los ratones de campo, genéticamente monógamos, se enamoran sin oxitocina y cuestionan a la “hormona del amor”

Reino Unido lanza una campaña piloto de secuenciación del genoma completo para bebés

Edición del genoma más allá de los bebés CRISPR

El ensayo de Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer cultiva la confusión

El sobrecoste de la Resonancia Magnética y la marginación de los países pobres por inaccesibilidad al diagnóstico por imagen

El edulcorante común sucralosa suprime el sistema inmunitario

Un enorme genoma de habas podría mejorar los rendimientos de un cultivo infrutilizado

12 Nombramientos

Andrea Rilo del Moral

13 Publicaciones Científicas

14 Sección Promocional

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Boletín Médico EuroEspes Health 2021 + 2022

Mylogy

EDITORIAL MARZO

Un bien de consumo llamado salud

“Si el derecho no va acompañado de deberes es abuso y opresión”



Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci.
Catedrático de Medicina Genómica.

Según la Declaración Universal de los Derechos Humanos (1948), “toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure, así como a su familia, la salud y el bienestar, y en especial la alimentación, el vestido, la vivienda, la asistencia sanitaria y los servicios sociales necesarios”. Eso sería lo deseable, si los fondos cayesen del cielo. También sería magnífico -como apunta la Constitución de muchos países, cuyos gobiernos se la pasan por el forro- que todo el mundo tuviera derecho a casa, trabajo y, sobre todo felicidad. Pero la realidad es que más del 95% de la población mundial no está sana; que -si creemos las dudosas estadísticas oficiales, en aquellos países donde hay estadística- sólo 180 millones de personas carecen de trabajo en el mundo desarrollado; y que más de un 25% de la población mundial, extrapolando datos de los 5 millones de encuestas Gallup, es infeliz, lo cual equivale a 2 000 000 000 de infelices entre los 7900 millones de seres humanos que pueblan el planeta tierra. A ello hay que sumar que un 10% de las personas califican su vida como la peor posible. Y si nos fijamos en la criminalidad de nuestro país, se habla de una cifra total de 1 734 625 infracciones penales, pero solo 282 210 adultos y 13 595 menores tienen sentencias firmes, por delitos contra la seguridad vial (23.7%), lesiones (17.2%) y hurtos (14.0%). No hay estadística sobre ofensas a la dignidad humana, difamaciones, calumnias, daño psicológico y cualquier otro factor contribuyente de infelicidad o miseria psicológica.

La palabra “derechos” está de moda. Cualquier inútil, sinvergüenza, delincuente, periodista o político tiene derecho a insultar y ofender, sin que haya voces desde la judicatura, la intelectualidad, la religión o cualquier estamento social, con suficiente valentía y poder moral, que intenten poner freno a todos los atropellos y daños psicológicos que la perversidad humana genera a sus semejantes.

Y si hablamos del derecho a la salud, el esperpento no es menos denigrante. Todas las Constituciones lo contemplan; todas las organizaciones internacionales

lo llevan de bandera en sus programas de beneficencia e hipócrita misericordia. Por ejemplo, el ACNUR (Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados), surgido después de la Segunda Guerra Mundial, el 14 de Diciembre de 1950, anuncia que el derecho a la salud es un derecho inclusivo, con un amplio conjunto de factores que contribuyen a una vida sana, desde el agua potable hasta unas condiciones laborales adecuadas. Otros aspectos fundamentales del derecho a la salud serían la Accesibilidad, la Disponibilidad, la Aceptabilidad, la Buena calidad, la Participación, la Rendición de cuentas, las Libertades, y los Derechos. Se consideran ideas erróneas comunes acerca del derecho a la salud (i) que el Estado debe garantizarnos buena salud; (ii) que el derecho a la salud puede ser solo un objetivo a largo plazo; (iii) que la difícil situación financiera de un país le exime de su obligación de adoptar medidas y hacerlo sin demora; y (iv) que el derecho a la salud se refiere solo a la prestación de servicios de salud.

Todo esto está muy bien sobre el papel, pero nadie especifica quién debe pagar por ese derecho a la salud; y la propaganda oficialista de los países tramposos hace creer a la población iletrada que el derecho a la salud y la accesibilidad a los sistemas de asistencia sanitaria es algo gratuito. Más allá de esta mentira, casi universal en la decrepita Europa, la realidad es que un 20% de la población mundial carece de asistencia sanitaria y más de 1 000 000 000 de personas en el mundo jamás vieron ni verán a un médico en su vida, no porque no lo necesiten sino porque su geografía, su geopolítica, su ideología, sus gobiernos y -sobre todo- su economía se lo impiden.

Hablar de derechos es una vieja costumbre demagógica a la que no se ha podido resistir ningún político en la historia conocida de nuestra especie. Es probable que solo la Biblia haya contrapuesto muchos derechos con algún deber, por tratarse de no defraudar a Dios.

En su primer discurso inaugural del 4 de marzo de 1801, **Thomas Jefferson** decía: “Todos deben tener en cuenta este principio sagrado, que aunque la voluntad de la mayoría debe prevalecer en todos los casos, esa voluntad de ser legítima debe ser razonable; que la minoría posee sus mismos derechos, que igual ley debe proteger, y violar sería opresión”. En un discurso en Nueva York, el 27 de febrero de 1860, **Abraham Lincoln** ya hacía una llamada al deber a quienes quisieran atribuirse derechos con la ayuda del poder: “Tengamos fe en que el derecho hace el poder, y en esa fe hagamos hasta el final nuestro deber tal como lo entendemos”. **John F. Kennedy**, en la *National Civil Liberties Conference* de Washington, el 16 de abril de 1959, abundaba: “No me preocupa tanto el derecho de cada uno a decir lo que le plazca como lo estoy por nuestra necesidad como pueblo autónomo de soportar todo lo relevante”. En el aniversario de la *Emancipation Declaration* del 22 de septiembre en Washington, añadía: “Al otorgar derechos a otros, que les pertenecen, nos damos derechos a nosotros mismos y a nuestro país”. Y en un

discurso televisado el 11 de junio de 1963, justo dos meses antes de su asesinato en Dallas, Texas, incidía en la idea de Jefferson: “Esta nación fue fundada por hombres de muchas naciones y orígenes. Se fundó sobre el principio de que todos los hombres son creados iguales, y que los derechos de cada hombre disminuyen cuando los derechos de un hombre se ven amenazados”. No hay político que diga algo en contra de los derechos de los que le votan. El problema está en el reparto equitativo de los derechos, sobre todo cuando el derecho deja de ser una entelequia filosófica y se convierte en un artículo con un precio que nadie quiere pagar y todos quieren disfrutar. Algunos políticos pragmáticos, como **Woodrow Wilson**, lo expresan de otro modo: “Vale la pena luchar por un derecho solo cuando se pueda poner en práctica”. En *The Simian World*, **Clarence Day** sostiene que “es justo honrar a los pueblos por los derechos por los que más se sacrifican”. Fue **Mohandas K. Gandhi**, en *Non-Violence in Peace and War*, quien tuvo la valentía de decir sin ambages que “no vale la pena tener derechos que no se derivan del deber bien cumplido”. Y **H.L. Mencken** no se quedó corto en su *Minority Report* de 1956 al decir que “lo que más valoran las personas en este mundo no son los derechos sino los privilegios”. No fue menos drástico **Nietzsche** en *Human, All Too Human*, en una traducción de **Helen Zimmern**, en 1878: “Nadie habla más apasionadamente de sus derechos que el que, en lo más profundo de su alma, duda de ellos”; o en *The Will to Power*, en 1888, traducido por **Anthony M. Ludovici**: “Los derechos que un hombre se arroga a sí mismo son relativos a los deberes que se impone a sí mismo y a las tareas que se siente capaz de realizar”.

Si extrapolamos estas reflexiones al campo de la salud nos vamos a encontrar con terribles paradojas. Nadie cuestiona que todos deberíamos tener derecho a la salud, aunque este concepto es erróneo, ya que el estado de salud o enfermedad no depende solo de la persona sino de su genoma y de las circunstancias que le rodean (su trabajo, su alimentación, su estrés, su angustia, su dolor, su status mental, etc). Por lo tanto, el derecho debe ser a la asistencia sanitaria en caso de quiebra de la salud. Y si el derecho debe ir acompañado irremediamente de un deber similar, las personas tienen la obligación de velar por el bien de su salud, primero por su propio bienestar; y, segundo, para no incurrir en condiciones de enfermedad relacionadas con su falta de responsabilidad para preservar su salud. En el plano moral, en un sistema de salud como el nuestro -pagado por todos los contribuyentes- no tiene la misma responsabilidad quien destroza su pulmón trabajando en la mina que quien lo hace fumando sin control; no tiene la misma culpa quien se intoxica trabajando en una planta química que quien autoconsume fármacos sin prescripción o se infla de cannabis, cocaína, heroína o cualquier otro estupefaciente; no es comparable la imputabilidad de quien es obeso porque lleva la obesidad en sus genes que quien come en exceso y sin control, montando su vida en un sofá; no tiene la misma carga moral quien padece una esquizofrenia juvenil familiar que quien

sufre una psicosis tóxica; nada que ver un cirrótico que jamás ha probado una gota de alcohol que quien es una esponja etílica; ni quien padece una enfermedad venérea que le pasó su cónyuge a quien va de pesca por burdeles y prostíbulos; bien diferente quien está pagando su Seguridad Social durante 30 años de quien emigra en la UE para escapar al coste de una intervención médica o quirúrgica en su país; y así podríamos citar cientos de situaciones que afectan a la salud, que consumen recursos sanitarios que pagamos todos, pero cuyos autores no asumen la obligación de cuidar de su salud y demandan, como derecho, el acceso a la asistencia sanitaria gratuita. Si llevamos el análisis a un extremo ridículo, un sistema irracional como el nuestro ofrece al viajero de primera el mismo servicio que al viajero de tercera, por el mismo precio. Chupando este caramelo envenenado, uno podría llegar a entender el acomodo a la mediocridad, la renuncia al esfuerzo para progresar, la instalación en el fraude del desempleo, el servilismo a la función pública, la negación del trabajo como único medio para alcanzar la prosperidad, y el espíritu de vagón de tercera que han hecho poso en nuestra sociedad.

La salud -siendo un bien de consumo- se ha convertido en un derecho de beneficencia o misericordia, adulterada por el fondo económico y poder político que confiere a quien la gestiona desde la administración pública. La única forma de que el ciudadano sepa, sin trampas, el coste de la sanidad es que tanto en el sector privado como en el público el usuario reciba una factura con los costes reales que supone la atención a su salud o el manejo profesional de su enfermedad. Solo entonces entenderá lo importante que es ser responsable con ese bien individual que, cuando lo deterioramos, lo convertimos en un artículo de falsa beneficencia, falso derecho y falso coste. Solo así el contribuyente entenderá por dónde se va el 1.44% del PIB, unos 6.606 miles de €, que los españoles se gastan en salud y cuyo mantenimiento supone la quiebra técnica de la mayoría de las Comunidades Autónomas.

Ralf Waldo Emerson decía en *The Conduct of Life*, en 1860, que “la primera riqueza es la salud”. En *Come To Think of It*, **G.K. Chesterton** ironizaba: “El problema de tratar siempre de preservar la salud del cuerpo es que es muy difícil hacerlo sin destruir la salud de la mente”. En la misma dirección abundaba **Oliver Wendell Holmes** en *Over the Teacups*: “Si quieres mantenerte lo mejor posible, cuanto menos pienses en tu salud, mejor”. En sus Sátiras, **Juvenal** abogaba por “tener una mente sana en un cuerpo sano”, a lo que **John Locke** añadía en *Thoughts Concerning Education* XVII siglos después: “Una mente sana en un cuerpo sano, es una descripción corta pero completa de un estado feliz en este mundo”.

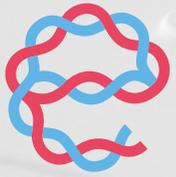
Preservar la salud debiera ser un objetivo en la vida tan importante como el éxito profesional, la estabilidad familiar, el equilibrio emocional y la solvencia económica. Cada cual tiene sus propios

recursos para conseguirlo y el empeño en lograrlo no debe suponer un gran disturbio. La Máxima de **La Rochefoucauld** “Preservar la salud por una regla severa es una enfermedad preocupante” se ajusta bastante al sentido común.

A todo el mundo le gusta dar algún tipo de consejo, unos buenos y otros malos. No es diferente en la esfera de la salud, donde, como decía **Terencio** en *The Woman of Andros*, unos 166 años a.C., “Cuando estamos bien, todos damos buenos consejos a los enfermos”; y cuando estamos enfermos, no deberíamos olvidar lo que decía **Séneca** en *Hippolytus*: “El deseo de curarse es la mitad de la curación”.

La salud es esencial a lo largo de nuestra existencia -exitosa, anodina o deplorable- y ya pasadas todas las vicisitudes de la vida, cuando nuestro carro se sale del camino de la productividad y se adentra en las “corredoiras” de la jubilación, solo nos queda la salud como último recurso hacia el campo de la nada.

La salud, como bien de consumo individual, no puede depender del economato de la sanidad pública en ningún país desarrollado, donde el ideólogo de turno decide la ración que te toca de un pastel que has pagado tú.



euroespes
health

2 NOTICIAS

EuroEspes Health pone en marcha un Plan de Prevención Cerebral de ámbito nacional para empresas y colectivos de alto riesgo

•••••

En diciembre 2022 EuroEspes Health anunció el lanzamiento de un plan de prevención para directivos y población de alto riesgo, con especial atención a problemas neurodegenerativos (PPA: Plan de Prevención Alzheimer; PPP: Plan Prevención Parkinson), cardíaco y cerebrovasculares (PPV: Plan Prevención Vascular), y otras enfermedades prevalentes.

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

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

El plan consiste en la aplicación de un examen médico integral, pruebas de imagen estática y funcional, un extenso screening de parámetros bioquímicos, hematológicos, metabólicos, neurotransmisores y epigenéticos en sangre, y un perfil genómico completo para predicción de riesgos. Este plan se completa con un perfil farmacogenómico para establecer protocolos

preventivos y/o terapéuticos basados en programas de tratamiento profiláctico o sintomático que permiten saber con alta precisión el tipo de tratamiento que una persona puede recibir y los tratamientos que debe evitar según su perfil farmacogenómico personal.

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

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

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

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

Científicos de EuroEspes Health descubren graves anomalías en la expresión del gen *APOE* en pacientes portadores del alelo *APOE-ε4* con enfermedad de Alzheimer



El gen de la apolipoproteína E (*APOE*) es uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad de Alzheimer y/o demencia vascular. Las frecuencias de los 6 genotipos de *APOE* en diferentes poblaciones étnicas son las siguientes: *APOE-2/2* (0.5-1%), *APOE-2/3* (2-4%), *APOE-2/4* (1-2%), *APOE-3/3* (40-60%), *APOE-3/4* (35-35%) y *APOE-4/4* (2-3%). El alelo de riesgo es el *APOE-4*, de tal modo que una persona portadora de *APOE-4* con antecedentes de demencia en su familia tiene una posibilidad superior al 60-80% de padecer demencia y los portadores del *APOE-4/4* presentan un riesgo del 100%. La variante normal, prevalente en la población general sana, es *APOE-3/3*; mientras que todas las variantes con el alelo *APOE-4* (*APOE-2/4*, *APOE-3/4*, *APOE-4/4*) presentan un riesgo añadido de demencia. Cuanta más carga de *APOE-4* más posibilidades de padecer Alzheimer.

Un grupo de científicos del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, dirigido por el **Dr. Ramón Cacabelos**, acaba de publicar, en la prestigiosa revista *International Journal of Molecular Sciences*, una de las razones por las cuales la presencia del *APOE-4* puede ser tan deletéreo en los pacientes con Alzheimer. El gen *APOE*, que codifica a la apolipoproteína E, es un gen pleiotrópico fundamental para la supervivencia de las neuronas y para el normal funcionamiento del metabolismo lipídico. El trabajo, liderado por la **Dra. Olaia Martínez-Iglesias**, jefa del Departamento de Epigenética Médica, y el **Dr. Vinogran Naidoo**,

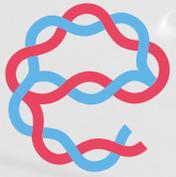
jefe del Departamento de Neurociencias Básicas, demuestra que los pacientes con *APOE-4* sufren un defecto severo en la regulación epigenética del gen *APOE* que hace que este gen se exprese de forma deficitaria, con lo cual no estaría en condiciones de desplegar su efecto fisiológico esencial para las neuronas y para los vasos sanguíneos, de tal manera que la expresión deficiente de *APOE* en los portadores *APOE-4/4* sería una de las causas por las cuales los portadores del genotipo *APOE-4/4* desarrollan una demencia temprana y arteriosclerosis sistémica, con afectación cerebrovascular sobreañadida.

Los autores también analizan otros genes, de los más de 600 que pueden contribuir a la neurodegeneración cerebral, y comprueban que muchos de estos genes muestran patrones deficientes en sus mecanismos de expresión, reflejados en bajos niveles de RNAm.

Este es un hallazgo importante que permite desarrollar biomarcadores epigenéticos para predecir el riesgo de demencia -y otras enfermedades neurodegenerativas- así como la posibilidad de monitorizar la respuesta a fármacos, sean estos de nueva generación o fármacos convencionales de uso común, para saber si los pacientes responden o no a los tratamientos que se les administran en la clínica diaria.

Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Carril, J.C.; Seoane, S.; Cacabelos, N.; Cacabelos, R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 5746.

<https://doi.org/10.3390/ijms24065746>



euroespes
health

3 SISTEMA NERVIOSO

Células Madre para construir un Cerebro Humano



En un “tour de force” técnico, los investigadores han analizado múltiples rasgos de células individuales para identificar aquellos que dan lugar a componentes cruciales del cerebro humano. El análisis, publicado el 16 de marzo en *Cell*, utiliza una combinación de análisis de proteínas y ARN para purificar y clasificar minuciosamente las células madre individuales y sus parientes cercanos aislados de cerebros humanos. Luego, los investigadores inyectaron diferentes tipos de células en ratones y monitorizaron las células a medida que se dividían y su progenie asumió roles especializados en el cerebro.

La esperanza es que este estudio, y otros similares, iluminen cómo tales programas de desarrollo salen mal en las enfermedades neurológicas, y cómo pueden aprovecharse para crear nuevas terapias. El censo de células madre y progenitoras en el cerebro humano en desarrollo apenas está comenzando y este trabajo ofrece una buena ventana a parte de esa complejidad.

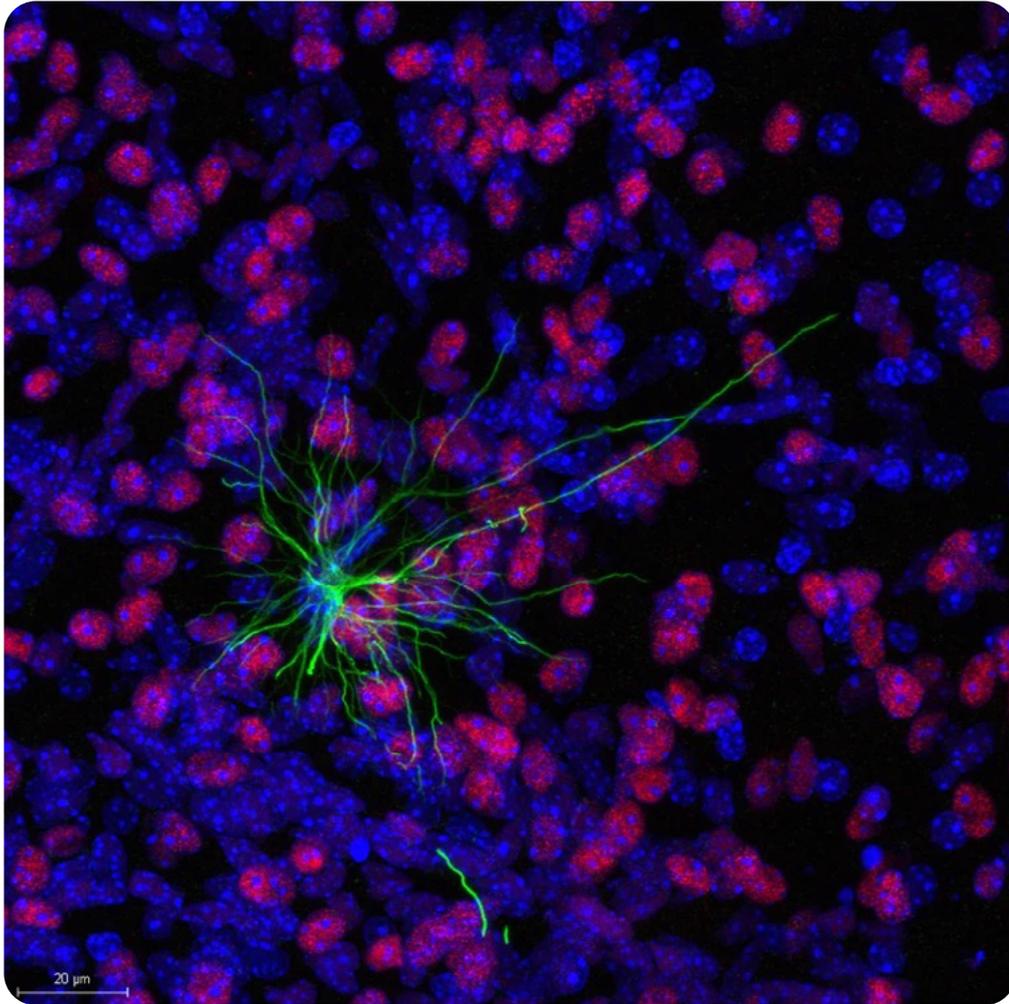
El cerebro es una intrincada sinfonía de diferentes células, cada una de las cuales realiza funciones esenciales. Las células en forma de estrella conocidas como astrocitos, por ejemplo, son importantes para apoyar el metabolismo en las neuronas, y la pérdida de la función de los astrocitos está relacionada con afecciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Los oligodendrocitos son células que crean una vaina protectora y aislante alrededor de las conexiones entre las neuronas. Cuando están dañadas, como en enfermedades como la esclerosis múltiple, la comunicación entre las neuronas se ralentiza o se detiene por completo.

Para comprender cómo surgen tales células, los biólogos de células madre **Irving Weissman** y **Daniel Liu** y sus colegas de la Universidad de Stanford en California aprovecharon la nueva tecnología que les permitiría estudiar el destino de desarrollo de las células individuales tomadas de cerebros humanos. El equipo aisló células cerebrales de fetos humanos que tenían entre 17 y 19 semanas de edad y probó las

células en busca de una batería de 11 proteínas en la superficie celular, incluidas seis que están asociadas con el desarrollo de células neuronales.

También analizaron los niveles de ARN como una medida de la actividad génica y utilizaron esta información para purificar 10 tipos de células que probablemente den lugar a astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. Luego, los investigadores inyectaron las células purificadas en cerebros de ratones. Seis meses después, analizaron esos ratones para averiguar dónde habían migrado las células y sus descendientes, y qué identidades celulares habían tomado. El enfoque permitió al equipo definir un nuevo tipo de célula progenitora que da lugar a células gliales, una agrupación que incluye astrocitos y oligodendrocitos. Estos progenitores se derivan de células que son más escasas en los cerebros de ratones que en los cerebros humanos. Este tipo de célula podría ser importante para las adaptaciones específicas que los cerebros de los primates han hecho. El equipo también encontró que los altos niveles de una proteína llamada Thy1 están asociados con las células en el linaje de oligodendrocitos. Esto va en contra de los hallazgos anteriores, que sugirieron que Thy1 era un marcador para las neuronas en lugar de oligodendrocitos. Tales diferencias también podrían ser el resultado de la resolución mejorada del nuevo enfoque de diferentes tipos de células.

El estudio es una contribución importante al creciente conocimiento de los linajes celulares que dan lugar al cerebro humano, pero el desarrollo de células madre humanas en ratones podría no reflejar completamente cómo se desarrollarían las células en los cerebros humanos. Los linajes derivados del análisis no reflejan la plasticidad del desarrollo de las células neuronales. Otra investigación ha encontrado que algunas células en el cerebro pueden comenzar en un linaje, solo para cambiar de camino y emerger como una célula neuronal no relacionada. Diversos factores influyen en cómo las células neuronales permanecen comprometidas con su linaje.

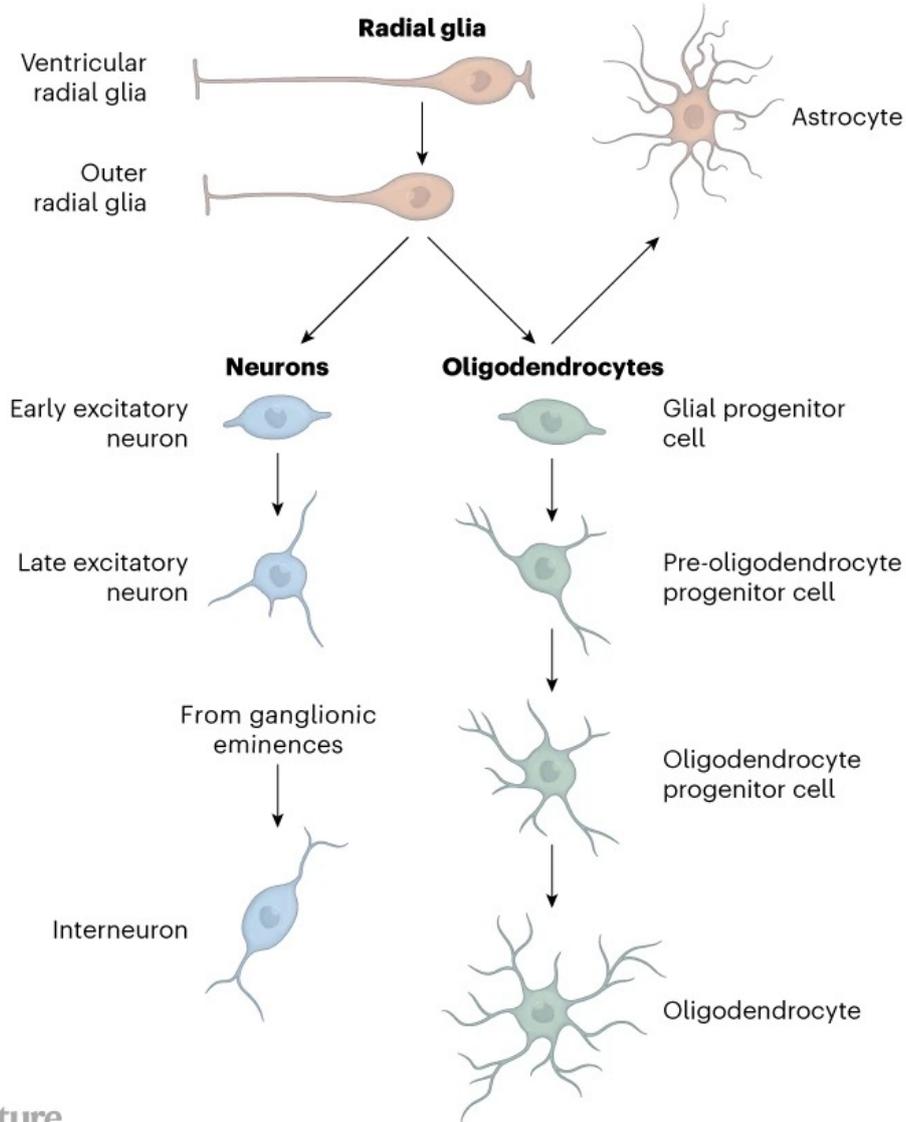


Un astrocito humano (verde) que ha migrado e injertado en el bulbo olfativo del ratón.

El cerebro de un ratón (rojo y azul) alberga un astrocito humano (verde) que surgió de células madre neurales trasplantadas. Crédito: Liu et al./Cell (2023).

HOW TO MAKE A BRAIN

Scientists have identified a host of stem cells and closely related cells that develop into three main types of brain cells: neurons, which carry electric impulses; astrocytes, which provide support to neurons; and oligodendrocytes, which supply the insulation on neurons. Cells of the same colour below have some of the same chemical markers on their surfaces.



Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00762-2>

Liu, D. D. et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.017> (2023).

Primer mapa del cerebro de mosca

Los científicos han generado el primer mapa completo del cerebro de un pequeño insecto, incluyendo todas sus neuronas y sinapsis de conexión. La investigación, publicada el 9 de marzo en *Science*, proporciona un diagrama de cableado cerebral conocido como el conectoma de un animal complejo por primera vez: la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. El mapa muestra las 3016 neuronas y 548 000 sinapsis apretadas en el cerebro de una joven *Drosophila*, que es más pequeña que una semilla de amapola. El mapa es un hito en la comprensión de cómo el cerebro procesa el flujo de información sensorial y lo traduce en acción.

Hasta ahora, los científicos habían mapeado los conectomas de solo los gusanos *Caenorhabditis elegans* y *Platynereis dumerilii*, y la larva de la ascidia *Ciona intestinalis*. *Drosophila* fue un modelo ideal para estudios de conectomas, porque los científicos ya han secuenciado su genoma, y las larvas tienen cuerpos transparentes. Las moscas de la fruta también exhiben comportamientos sofisticados, que incluyen aprender, navegar por paisajes, procesar olores y sopesar los riesgos y beneficios de una acción.

Los investigadores pasaron un año y medio capturando imágenes del cerebro de una sola larva de *Drosophila* de seis horas de edad con un microscopio electrónico de resolución nanométrica. Usando un programa asistido por computadora, luego identificaron las neuronas y las sinapsis y pasaron meses revisándolas manualmente. Los autores identificaron 3016 neuronas, el 93% de las cuales estaban emparejadas con una neurona asociada en el hemisferio cerebral opuesto. La mayoría de las neuronas no apareadas eran células Kenyon, neuronas clave en el centro de aprendizaje y memoria. Luego, los investigadores rastrearon las conexiones de torsión de cada neurona y anotaron 548 000 sinapsis, que podrían agruparse en cuatro tipos. La mayoría del trabajo de conectoma ha incluido un tipo de conexión, desde el axón de una neurona hasta las dendritas de otra, e ignorado las conexiones de axón a axón o dendrita a dendrita. El diagrama de cableado mostró que el cerebro del insecto tenía varias capas, con vías de diferentes longitudes que conectaban las entradas cerebrales y las salidas

cerebrales. Pero algunas de las redes cerebrales tienen atajos, saltándose capas. Los autores sugieren que tales atajos aumentan la capacidad computacional del cerebro y compensan el número limitado de neuronas. El equipo también encontró que el 41% de las neuronas cerebrales forman “bucles recurrentes”, proporcionando retroalimentación a sus compañeras.

Estos atajos y bucles se asemejan a las redes neuronales artificiales de última generación que se están utilizando en la investigación de inteligencia artificial. El mapa actual proporciona datos de un solo animal, pero los autores dicen que los avances tecnológicos permitirán el mapeo de más moscas y, finalmente, de otras especies.



Mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*.

doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00709-7>

Winding, M. et al. *Science* 379, eadd9330 (2023).

Codificación cerebral del frío y el calor

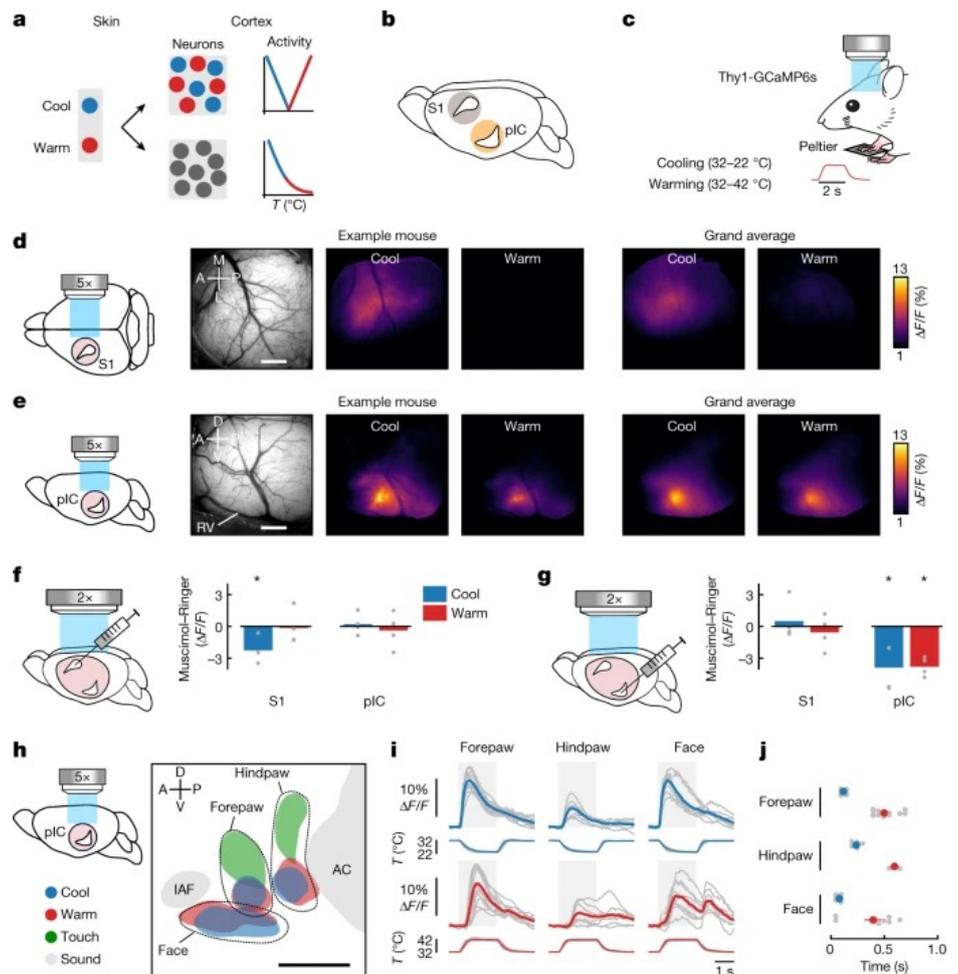
•••••

La corteza cerebral es la capa externa plegada del cerebro. Contiene una población de células neuronales que se dedica a la representación de la temperatura. La actividad de las neuronas en esta “corteza térmica” es diferente para el calentamiento en comparación con el enfriamiento, y es necesaria para la percepción de la temperatura.

La corteza cerebral contiene una región separada para cada uno de los principales sistemas sensoriales. Estas ‘cortezas sensoriales’ están compuestas por células neuronales cuya actividad está sintonizada con características sensoriales específicas (como la velocidad o amplitud del estímulo) y que actúan juntas para generar una percepción de información sensorial. Los mamíferos son muy sensibles a pequeños cambios de temperatura, y a menudo pueden distinguir entre temperaturas que están separadas por menos de 0.5°C; sin embargo, las neuronas corticales que responden a la temperatura han permanecido esquivas. Trabajos previos en humanos y otros mamíferos han sugerido que varias regiones corticales están involucradas en el procesamiento térmico. El objetivo del estudio de **M. Vestergaard, M. Carta, G. Güney J. y F. A. Poulet**, del *Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association* (MDC), y del *Neuroscience Research Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin*, en Alemania, fue identificar la región cortical que se requiere para la percepción de la temperatura y determinar cómo las neuronas

corticales representan el calentamiento y enfriamiento de la piel.

Los autores utilizaron un enfoque de imágenes a gran escala para buscar en la corteza regiones que respondan a los cambios en la temperatura de la piel. Un buen candidato fue la corteza somatosensorial primaria, que responde al tacto y al frío. Sorprendentemente,



Representación del frío/calor.

sin embargo, aunque respondía al frío, no respondía al calor, no era una característica ideal para una “corteza térmica” dedicada. Luego examinaron una región en el lado del cerebro del ratón llamada corteza insular

posterior (pIC), donde identificaron áreas térmicamente sensibles organizadas en un mapa “somatotópico”, en el que las neuronas vecinas codifican información de puntos vecinos del cuerpo. Utilizaron una técnica llamada imagen de dos fotones para examinar la región pIC vinculada a la pata delantera para mostrar que las neuronas respondían solo a calor, solo frío o calor y frío.

Además, como se esperaba de una región cortical sensorial dedicada, las neuronas pIC mostraron respuestas dinámicas a diferentes aspectos de los estímulos térmicos. Curiosamente, muchas características de la codificación cálida y fría eran distintas. Por ejemplo, el calor evocaba una latencia más larga y respuestas más prolongadas que el frío. Usando una técnica llamada optogenética, demostraron que la inactivación rápida y reversible del pIC disminuyó la capacidad de los ratones para detectar la temperatura, confirmando un papel profundo para esta región en la percepción de la temperatura.

Este trabajo demuestra una intrincada representación celular de la temperatura de la piel en la corteza. Las diferencias en las respuestas corticales al calor en comparación con las respuestas al frío implican que el frío y el calor son más que solo dos extremos de la misma escala sensorial, sino que se asemejan a las submodalidades sensoriales que son detectadas por vías neuronales separadas.

La corteza contiene varias capas y tipos de células y, hasta ahora, la codificación térmica por las neuronas excitadoras pIC se ha investigado solo en las capas corticales 2 y 3. Por lo tanto, todavía no tenemos una imagen completa de la representación térmica en el pIC. Algunas de las respuestas celulares corticales

parecen notablemente similares a las observadas en las neuronas sensoriales que inervan la piel, mientras que otras, como las respuestas similares a un termómetro de las células que codifican la temperatura absoluta, no lo hacen. La corteza puede transformar y amplificar aspectos específicos de la entrada sensorial; pero aún no está claro si el pIC hace esto.

Este trabajo proporciona una plataforma para comprender el procesamiento cortical de la información térmica. Los experimentos futuros podrían investigar la actividad de las células corticales para responder a acertijos sobre la percepción térmica, como el papel de la adaptación de la temperatura en la percepción, los mecanismos celulares para discriminar entre cálido y frío y si la percepción cálida y fría son impulsadas por vías neuronales mixtas o separadas. Abordar estas preguntas requerirá el examen de las propiedades de codificación de diferentes tipos de neuronas corticales y la identificación de entradas de otras partes del cerebro que impulsan las respuestas térmicas corticales.

Este interesante y oportuno estudio investiga cómo se codifica la temperatura en la corteza de los mamíferos. Los autores muestran que el pIC responde tanto al calentamiento como al enfriamiento, mientras que la corteza somatosensorial responde solo al enfriamiento. Estos resultados representan información fundamental sobre cómo se codifica la percepción de la temperatura en la corteza insular. El hallazgo de que distintas neuronas pIC codifican calor y frío con propiedades de respuesta que coinciden con la especificidad de sus neuronas periféricas correspondientes es emocionante.

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00158-2>

Vestergaard, M., Carta, M., Güney, G. et al. The cellular coding of temperature in the mammalian cortex. *Nature* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05705-5>

Filingeri, D. in *Comprehensive Physiology* (ed. Terjung, R.) 1429–1491 (John Wiley & Sons, 2016).

Milenkovic, N. et al. *Nature Neurosci.* 17, 1560–1566 (2014).

Kenshalo, D. R. & Scott, H. A. *Science* 151, 1095–1096 (1966).

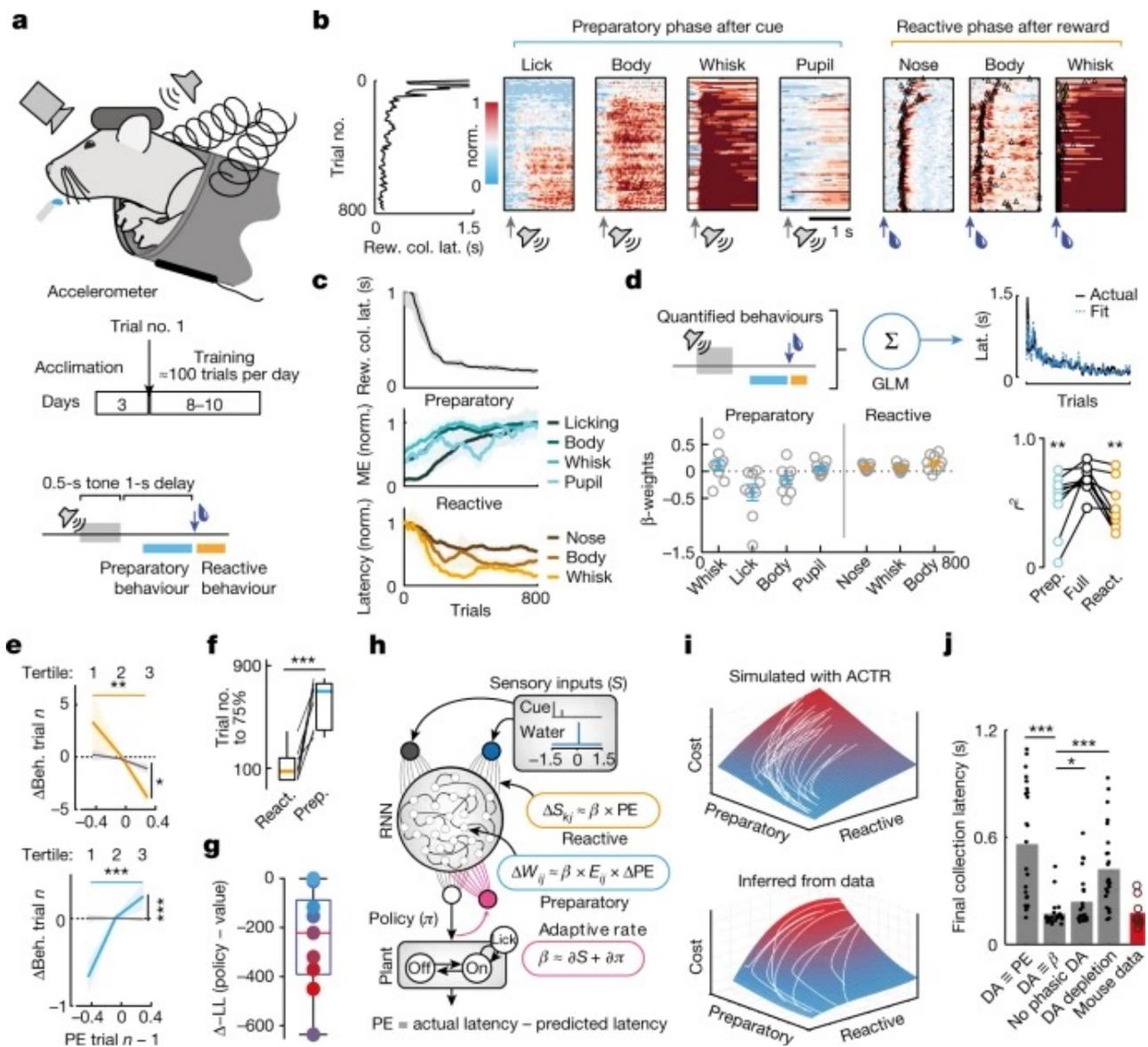
Liu, W. W., Mazor, O. & Wilson, R. I. *Nature* 519, 353–357 (2015).

Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D. & Reiman, E. M. *Nature Neurosci.* 3, 184–190 (2000).

La dopamina mesolímbica adapta la tasa de aprendizaje



El éxito reciente en la formación de agentes artificiales y robots se deriva de una combinación de aprendizaje directo de políticas de comportamiento y aprendizaje indirecto a través de funciones de valor. El aprendizaje de políticas y el aprendizaje de valores utilizan algoritmos distintos que optimizan el rendimiento conductual y la predicción de recompensas, respectivamente. En animales, el aprendizaje conductual y el papel de la señalización mesolímbica de dopamina han sido ampliamente evaluados con respecto a la predicción de recompensas; sin embargo, hasta ahora ha habido poca consideración de cómo el aprendizaje directo de políticas podría informar nuestra comprensión. **Luke T. Coddington, Sarah E. Lindo y Joshua T. Dudman** utilizaron un conjunto de datos exhaustivo de movimientos orofaciales y corporales para comprender cómo evolucionaron las políticas conductuales a medida que los ratones ingenuos y con cabeza restringida aprendieron un paradigma de condicionamiento de trazas. Las diferencias individuales en las respuestas iniciales de recompensa dopaminérgica se correlacionaron con la aparición de una política conductual aprendida, pero no con la aparición de una codificación de valor putativo para una señal predictiva. Del mismo modo, las manipulaciones fisiológicamente calibradas de la dopamina mesolímbica produjeron varios efectos inconsistentes con el aprendizaje de valor, pero predichos por un modelo basado en redes neuronales que utilizó señales de dopamina para establecer una tasa adaptativa, no una señal de error, para el aprendizaje de políticas conductuales. Este trabajo proporciona una fuerte evidencia de que la actividad fásica de la dopamina puede regular el aprendizaje directo de las políticas conductuales, ampliando el poder explicativo de los modelos de aprendizaje por refuerzo para el aprendizaje animal.



Los cambios en la política de comportamiento se correlacionan con un mejor rendimiento en la recolección de recompensas.

Coddington, L.T., Lindo, S.E. & Dudman, J.T. Mesolimbic dopamine adapts the rate of learning from action. *Nature* 614, 294–302 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05614-z>

Tratamiento con neurocélulas madre fetales para la enfermedad de Parkinson



Los injertos de tejido mesencefálico ventral fetal humano son una opción terapéutica prometedora para la enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, la disponibilidad limitada de tejido, entre otros problemas, ha impedido que tales injertos se conviertan en rutina. Un reciente ensayo clínico abierto probó células precursoras neurales fetales, que pueden producirse en grandes cantidades, como una alternativa a los injertos de tejido fetal. El ensayo incluyó a 15 individuos con EP idiopática, cada uno de los cuales recibió una de tres dosis diferentes de células. A los 12 meses después del tratamiento, no se informaron eventos adversos graves y los grupos de dosis media y dosis alta mostraron una mejoría significativa en una escala de calificación de EP.

Kim, J. et al. First clinical report on the treatment of Parkinson's disease with fetal midbrain precursor cells. *Mov. Disord.* <https://doi.org/10.1002/mds.29316> (2023).

Lemprière, S. Fetal neural precursor cell treatment for PD. *Nat Rev Neurol* 19, 129 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00782-6>

La α -sinucleína cutánea diferencia las sinucleinopatías



La superposición de las características clínicas de la atrofia multisistémica (AMS) y la enfermedad de Parkinson (EP), ambas causadas por la acumulación anormal de α -sinucleína, puede dificultar el diagnóstico. Los investigadores probaron si la α -sinucleína en la piel podría distinguir entre estos dos trastornos. Recolectaron biopsias de piel de tres ubicaciones en 31 participantes con AMS y 54 participantes con EP. El depósito cutáneo de α -sinucleína fosforilada fue mayor y más generalizada en los participantes con AMS, lo que sugiere que este enfoque podría ayudar al diagnóstico.

Gibbons, C. et al. Cutaneous α -synuclein signatures in patients with multiple system atrophy and Parkinson disease. *Neurology* <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206772> (2023)

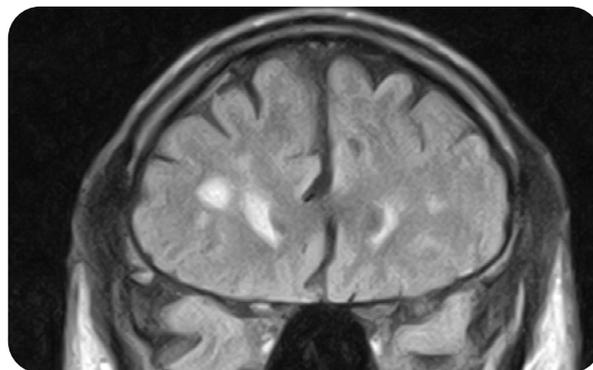
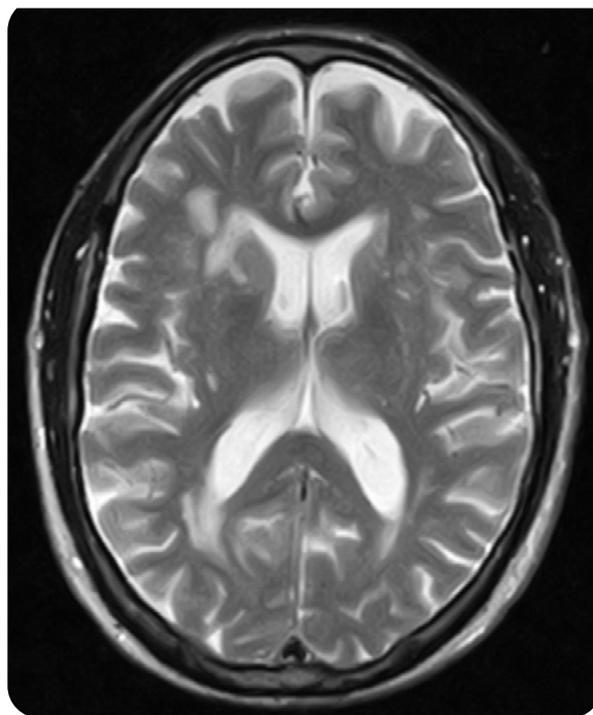
Lemprière, S. Skin α -synuclein differentiates synucleinopathies. *Nat Rev Neurol* 19, 129 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41582-023-00785-3>

La ubicación de las hiperintensidades de la sustancia blanca cerebral influye sobre el deterioro cognitivo

•••••

La ubicación de las hiperintensidades de la materia blanca (WMH) influye en los déficits cognitivos e indica la causa subyacente, según un nuevo estudio. Los investigadores analizaron la asociación de WMH regionales con hipertensión y cognición en 560 participantes de un estudio basado en la población. Las WMH en los lóbulos frontal, parietal y temporal se asociaron con presión arterial alta y la necesidad de tratamiento antihipertensivo, lo que sugiere que las WMH en estas regiones son causadas por la hipertensión. Además, las WMH en los lóbulos frontal y parietal se asociaron con una función ejecutiva y de memoria reducida.



Departamento de Neuroimagen. Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica.

G Gronewold, J. et al. Association of regional white matter hyperintensities with hypertension and cognition in the population-based 1000BRAINS study. *Eur. J. Neurol.* <https://doi.org/10.1111/ene.15716> (2023).

Lemprière, S. White matter hyperintensities – location matters. *Nat Rev Neurol* 19, 129 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41582-023-00783-5>

Variantes de receptores estrogénicos vinculadas a la enfermedad de Alzheimer

•••••
Las variantes en los receptores de estrógeno están asociadas con los síntomas y la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA), según un estudio. Los investigadores examinaron variantes en tres genes receptores de estrógeno (*GPER1*, *ER2* y *ER1*) en 1711 mujeres. Encontraron varias asociaciones entre las variantes y los rasgos de la EA, incluida una asociación entre la metilación del ADN *GPER1* y el deterioro cognitivo, la densidad del enredo de tau y la puntuación global de patología de la EA. Los hallazgos apoyan la hipótesis de que el estrógeno contribuye a la mayor prevalencia de EA en mujeres que en hombres, aunque el análisis de las variantes del receptor proporciona solo una medida indirecta de la señalización.

Oveisgharan, S. et al. Estrogen receptor genes, cognitive decline and Alzheimer disease. *Neurology* <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206833> (2023)

Lemprière, S. Oestrogen receptor variants linked to AD traits. *Nat Rev Neurol* 19, 129 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41582-023-00784-4>

Conspiración de microglía y células T para impulsar la neurodegeneración en un modelo de Alzheimer

•••••
Un análisis de ratones portadores de la proteína tau, un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer, revela que las células inmunes colaboran para impulsar la neurodegeneración mediada por tau, y que los medicamentos que ya se usan en la clínica pueden combatir esta disminución. Las células inmunes llamadas células T fueron descartadas durante mucho tiempo como jugadores en la inmunidad cerebral, excepto en raras circunstancias, en parte debido a ideas dogmáticas sobre su incapacidad para penetrar la barrera hematoencefálica.

Sin embargo, ha quedado claro en las últimas dos décadas que el sistema inmune adaptativo, del cual las células T son una parte importante, actúa en el cerebro humano. **Chen et al** describen un papel de las células T en la neurodegeneración. El trabajo de los autores implica la necesidad de una visión revisada de la inmunidad adaptativa en el cerebro.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación en el cerebro de proteína β amiloide extracelular ($A\beta$) y agregados intracelulares de proteína tau. Pero aunque estas proteínas se consideran características de la enfermedad, la atrofia cerebral se correlaciona altamente solo con la acumulación de tau, no con la deposición de $A\beta$. ¿Podría tau desencadenar una respuesta específica en las células circundantes que impulsan la atrofia? Chen y sus colegas abordan esta pregunta directamente mediante el uso de ratones que tienen deposición de $A\beta$ o agregación tau (conocida como tauopatía), pero no ambas.

Existe una creciente evidencia de una respuesta inmune inflamatoria en modelos de ratón de neurodegeneración y en personas que tienen la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, los autores se centraron en las células inmunes como posibles impulsores de la neurodegeneración específica de tau. Aislaron células inmunes de los cerebros de ratones con deposición de $A\beta$ y de ratones con tauopatía, y analizaron las células utilizando la secuenciación de ARN de una sola célula, una forma imparcial de identificar tipos de células sobre la base de los genes

que expresan. El análisis reveló 12 poblaciones de células inmunes en ambos modelos, con muchas más células T en los cerebros de los ratones con tauopatía que en los de ratones con deposición de $A\beta$.

Chen et al. validaron este hallazgo examinando rebanadas de cerebro de ratones y de personas que habían muerto con la enfermedad de Alzheimer. La tinción tisular reveló que las células T se habían acumulado en el hipocampo y la corteza entorrinal de ratones con tauopatía y en la circunvolución frontal superior en humanos. Estas regiones están involucradas en el aprendizaje y la memoria, y son puntos calientes para la acumulación de tau. Esta distribución sugiere que las células T responden a tau y podrían inducir daño neuronal que contribuye a los defectos cognitivos asociados con el Alzheimer.

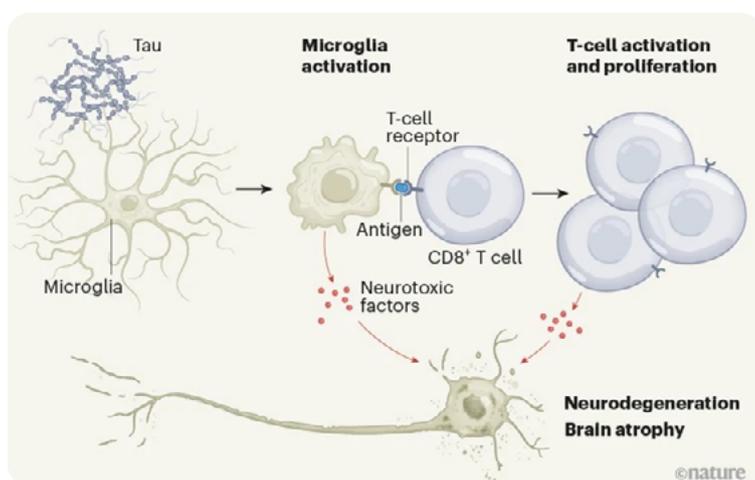
Hay muchos tipos de células T, desde células T CD8+ que matan las células marcadas por el sistema inmunitario, hasta células T reguladoras que suprimen las respuestas inmunitarias. Por lo tanto, el conocimiento del subtipo y el estado de las células T es clave para determinar su papel potencial en la atrofia cerebral. Al examinar sus datos de secuenciación, los autores descubrieron que los ratones con tauopatía portaban más de un subtipo potencialmente dañino de células T, células T efectoras CD8+ activadas, que los ratones con deposición de $A\beta$. Con cantidades crecientes de tau en el cerebro, estas células comenzaron a mostrar signos de agotamiento, una condición disfuncional en la que las células T que se han activado crónicamente pierden sus capacidades normales. Los datos también revelaron que las células T eran clones de un solo padre, lo que sugiere que la célula había proliferado (un signo de activación) en respuesta a un factor específico.

Las células T se activan cuando su receptor se une a un antígeno (un fragmento de proteína no propia o un fragmento de proteína propia modificado) que es presentado por otra célula. ¿Qué célula podría estar presentando antígenos en los ratones de tauopatía? El examen de las células inmunes residentes del cerebro, la microglía, reveló que muchas microglías

en estos animales habían adoptado un estado asociado a la enfermedad, o habían activado vías de señalización que desencadenan respuestas inmunes. Fundamentalmente, estas microglías expresaron moléculas MHC II, un componente clave de la maquinaria de presentación de antígenos, y estaban muy cerca de las células T CD8 + en cortes cerebrales de ratones con tauopatía. Además, los experimentos *in vitro* demostraron que el cultivo de microglía y células T junto con un antígeno extraño dio lugar a la proliferación de células T. Estos resultados en gran medida descriptivos llevaron a Chen et al. a plantear la hipótesis de que la microglía y las células T conspiran para provocar la atrofia cerebral en respuesta a tau. Para probar esta hipótesis, dieron a los ratones con tauopatía un fármaco o un anticuerpo conocido por provocar la muerte de la microglía o las células T, respectivamente. Si se administran cuando se estaba desarrollando la neurodegeneración, ambos tratamientos de agotamiento celular condujeron a una marcada disminución de la atrofia cerebral y a la reducción de los signos de los efectos nocivos de tau. Además, el agotamiento de las células T condujo a un rendimiento casi normal en varias pruebas de memoria y aprendizaje. En apoyo de la idea de que las células T y la microglía interactúan, el agotamiento de la microglía redujo el número de células T en el cerebro, y el agotamiento de las células T revirtió la microglía a un estado más parecido al observado en los cerebros libres de enfermedades.

Puede que no sea viable agotar poblaciones enteras de células inmunes en humanos, pero modular la respuesta inmune podría ser una alternativa. Los investigadores inyectaron ratones con tauopatía con anticuerpos anti-PD-1, que se usan clínicamente en la inmunoterapia contra el cáncer, porque causan una reacción en cadena que resulta en la activación de las células T. El tratamiento anti-PD-1 a corto plazo aumentó la proporción de células T reguladoras, que pueden inhibir las células T activadas, y el tratamiento anti-PD-1 a largo plazo redujo la neurodegeneración y la acumulación de tau, como se ha demostrado en otros estudios. Sin embargo, Chen et al. no investigaron cómo el tratamiento anti-PD-1 afectó la cognición, algo que debería establecerse en modelos animales antes de que se pueda probar cualquier enfoque similar en personas. Sin embargo, estos hallazgos proporcionan información sobre la interacción entre las células T efectoras CD8 + y las células T reguladoras inmunosupresoras en la neurodegeneración.

El trabajo de Chen y sus colegas se suma a un creciente cuerpo de investigación que indica que las células T especializadas en el cerebro no solo son esenciales para las funciones fisiológicas, sino que también tienen funciones reguladoras y tóxicas en el envejecimiento y la neurodegeneración. Sin embargo, todavía quedan muchas preguntas por contestar.



Un papel para las células inmunes en la neurodegeneración específica de tau.

Chen et al. examinaron ratones que albergaban agregados de la proteína tau, que está asociada con la enfermedad de Alzheimer. Descubrieron que las células inmunes específicas del cerebro llamadas microglía adoptan un estado activado y asociado a la enfermedad en estos animales. Los autores proporcionan evidencia de que un antígeno (de identidad desconocida) se presenta por microglía a las células inmunes llamadas células T CD8 +, activando las células T y causando así su proliferación. Proponen que la microglía y las células T activadas liberan factores "neurotóxicos" desconocidos que matan las neuronas y, por lo tanto, conducen a la atrofia cerebral.

Nature 615, 588-589 (2023).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00600-5>

Chen, X. et al. Nature 615, 668-677 (2023).

Terapia génica para Epilepsia



Las terapias génicas son prometedoras para tratar la epilepsia, pero la mayoría de las estrategias se dirigen a las células de toda una región del cerebro en lugar de seleccionar neuronas patológicamente hiperexcitadas. Los investigadores ahora han desarrollado una estrategia de terapia génica condicional que regula a la baja la actividad de disparo solo en neuronas que son patológicamente hiperactivas y se apaga cuando la actividad del circuito cerebral ha regresado a la línea de base.

El término epilepsia abarca una variedad de afecciones médicas con convulsiones recurrentes como una característica común. El gran número de diferentes síndromes y tipos de convulsiones, combinado con amplias variaciones entre las respuestas individuales a la terapia, hace que el manejo de las epilepsias sea un desafío, y casi un tercio de los pacientes no responden a los medicamentos anticonvulsivos disponibles actualmente. Las herramientas revolucionarias han permitido la secuenciación de todas las regiones codificantes y no codificantes del genoma humano, impulsando así el descubrimiento genético en la epilepsia y aumentando nuestra comprensión de los mecanismos moleculares de muchos trastornos epilépticos, lo que podría abrir nuevas posibilidades para la medicina personalizada. Este enfoque contrasta con el enfoque de “talla única”, en el que el tratamiento se desarrolla para el paciente promedio con poca consideración de las diferencias entre los individuos.

En modelos preclínicos, la terapia génica se ha intentado durante la epileptogénesis o en la epilepsia manifiesta utilizando diversas estrategias, incluida la sobreexpresión de neuropéptidos inhibidores y la modulación de la expresión de neurotransmisores o canales iónicos. Sin embargo, estas intervenciones afectan a todas las neuronas en la región del cerebro tratada, no solo a las que causan convulsiones. Por lo tanto, la elección de una diana terapéutica adecuada sigue siendo un problema fundamental. Además, muchas epilepsias comunes están asociadas con múltiples genes en las mismas o distintas vías moleculares, y restaurar todos los genes afectados

no es práctico. Como las convulsiones epilépticas son causadas por una actividad excesiva de las neuronas en áreas específicas del cerebro, la capacidad de apuntar y reducir el disparo de estas neuronas podría proporcionar una estrategia efectiva para prevenir las convulsiones.

En un artículo reciente publicado en *Science*, **Yichen Qiu y sus colegas** (Qiu, Y. et al. On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders. *Science* 378, 523–532, 2022) propusieron un nuevo e innovador enfoque de terapia génica que, en modelos celulares y animales, se dirigió específicamente a las neuronas que causan ataques epilépticos. Los autores utilizaron un promotor genético temprano inmediato para impulsar la expresión de los canales de potasio en las neuronas hiperactivas, pero solo mientras exhibían una actividad anormal. Por lo tanto, la hiperactividad relacionada con las convulsiones produjo un efecto antiepiléptico persistente al reducir la excitabilidad neuronal sin interferir con la función neuronal normal.

Qiu et al. partieron de la premisa de que un desequilibrio excitación-inhibición en encefalopatías del desarrollo, canalopatías y sinaptopatías coloca a las neuronas dentro del foco epiléptico en un estado metaestable que puede generar actividad paroxística, que eventualmente se propaga al tejido sano circundante. Estudios previos que han utilizado la terapia génica para sobreexpresar canales hiperpolarizantes de potasio u optogenética para silenciar las neuronas principales o estimular las interneuronas inhibitorias han demostrado que esta actividad paroxística, que con frecuencia es resistente a los medicamentos, puede ser abortada. La eficacia de la optogenética en modelos experimentales de epilepsia condujo al desarrollo de sistemas de circuito cerrado en los que una firma EEG de una convulsión entrante activa una fuente de luz para activar los actuadores optogenéticos. Sin embargo, estos sistemas externos de circuito cerrado son invasivos y problemáticos de aplicar a los pacientes. Una idea alternativa prometedora es generar un bucle de retroalimentación negativa a nivel de una sola neurona expresando un sensor de

hiperactividad y un actuador que pueda desactivar la actividad neuronal. El mismo grupo propuso tal estrategia mediante el desarrollo de eGluCl, un canal aniónico que es sensible al glutamato extrasináptico, cuya concentración aumenta durante la actividad convulsiva.

En el nuevo artículo, Qiu et al. proponen una estrategia alternativa utilizando el promotor de un gen temprano inmediato como sensor de hiperactividad. El promotor impulsa la transcripción bajo demanda del canal de potasio Kv1.1, que previamente demostró tener potentes efectos antiepilépticos cuando se expresa constitutivamente a través de la terapia génica. De varios promotores genéticos tempranos inmediatos y canales de potasio, los autores encontraron que los mejores resultados se obtuvieron acoplando el promotor *CFOS* (también conocido como Fos) con la expresión de una variante diseñada de Kv1.1 conocida como EKC. c-Fos es un sensor rápido y fiable de la actividad celular, particularmente en células como las neuronas que pueden cambiar repetidamente su estado de reposo a excitación, y su expresión es ampliamente utilizada como un proxy de activación neuronal. Por ejemplo, un estudio mostró que la expresión condicional de canalrodopsina impulsada por el promotor *CFOS* ocurrió solo en neuronas que se activaron durante el aprendizaje y la codificación de la memoria.

Qiu et al. probaron este enfoque en neuronas primarias que se volvieron hiperexcitables por sustancias químicas convulsivas, *in vivo* en un modelo de ratón de epilepsia resistente a los medicamentos y en “mini cerebros” derivados de células madre pluripotentes inducidos. En los tres modelos, la terapia génica bajo demanda restauró la excitabilidad fisiológica. Debido a su dependencia de la transcripción y traducción del canal de potasio, así como a la vida media relativamente larga del canal en la membrana, el mecanismo de circuito cerrado tiene una latencia de activación más larga que la duración típica de la primera convulsión,

y es altamente efectivo para prevenir convulsiones posteriores. Además de tratar las convulsiones agudamente evocadas, la estrategia también demostró ser efectiva en un modelo de epilepsia crónica, en el que la frecuencia de las convulsiones disminuyó en un 80%. En particular, aunque el vector cfos-EKC se transdujo a todas las neuronas principales, la respuesta de circuito cerrado se evocó solo en neuronas patológicamente hiperactivas, mientras que las células espectadoras sanas no se vieron afectadas. En consecuencia, la terapia no afectó negativamente el comportamiento del ratón o la función cognitiva.

A diferencia de las intervenciones anteriores de terapia génica, en lugar de ser un supresor de convulsiones no específico, esta nueva estrategia representa un normalizador homeostático neuronal que restaura el equilibrio fisiológico excitación-inhibición. Se sabe que la expresión de los canales Kv1.1 es efectiva en muchas formas de epilepsia, abriendo la posibilidad de traducción a una amplia gama de pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos, independientemente de la causa.

La implementación de tales terapias requerirá herramientas avanzadas para desarrollar registros clínicos y bases de datos que contengan información sobre variantes patogénicas causantes de enfermedades, variantes de riesgo, genes modificadores, antecedentes poligénicos y otros factores, posiblemente combinados con algoritmos de inteligencia artificial. Estos ambiciosos objetivos requerirán una colaboración sustancial entre científicos básicos e investigadores clínicos para desarrollar puntos finales relevantes de ensayos clínicos y fenotipado profundo de alta calidad, lo que eventualmente conducirá a descubrimientos traducibles, precisos y de alto rendimiento para obtener medicina de precisión y mejores resultados de salud.

Striano, P. & Minassian, B. A. From genetic testing to precision medicine in epilepsy. *Neurotherapeutics* 17, 609–615 (2020).

Qiu, Y. et al. On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders. *Science* 378, 523–532 (2022).

Lieb, A. et al. Biochemical autoregulatory gene therapy for focal epilepsy. *Nat. Med.* 24, 1324–1329 (2018).

Walker, M. C. & Kullmann, D. M. Optogenetic and chemogenetic therapies for epilepsy. *Neuropharmacology* 168, 107751 (2020).

Striano, P., Benfenati, F. ‘On-demand’ gene therapy for epilepsy. *Nat Rev Neurol* 19, 130–131 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00761-3>

Un primer paso hacia la medicina preventiva de la esclerosis múltiple

Los resultados del primer ensayo aleatorizado, controlado con placebo de dimetilfumarato en una cohorte de participantes con síndrome radiológicamente aislado mostraron eficacia contra el riesgo de un primer evento clínico desmielinizante. Los hallazgos allanan el camino para la medicina preventiva en la esclerosis múltiple y resaltan la necesidad de un pronóstico más preciso del riesgo.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa crónica del SNC que afecta a más de 2.8 millones de personas en todo el mundo y produce deterioro neurológico y discapacidad en adultos jóvenes. En los últimos 20 años, la disponibilidad de un número creciente de terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) y los cambios en los paradigmas de tratamiento hacia intervenciones tempranas y altamente efectivas han cambiado considerablemente la carga de enfermedad a largo plazo de la EM. Además, la evidencia acumulada indica que el inicio biológico de la enfermedad puede anticipar el inicio clínico en varios años, y los intentos de caracterizar las fases prodrómica y preclínica de la EM están aumentando. Con el uso generalizado de la resonancia magnética, ha aumentado la identificación de individuos con anomalías cerebrales o de la médula espinal incidentales altamente sugestivas de desmielinización del SNC. Si estos individuos no tienen síntomas y signos relacionados con la desmielinización inflamatoria, se clasifican como síndrome radiológicamente aislado (RIS). Las personas con RIS tienen un riesgo del 51% de conversión a EM durante un período de 10 años. Este riesgo es particularmente alto en individuos con edad más joven, presencia de médula espinal y/o lesiones infratentoriales en la RM, bandas oligoclonales restringidas al LCR y desarrollo de nuevas lesiones potenciadoras de gadolinio en las resonancias magnéticas de seguimiento. Por lo tanto, la RSI plantea importantes desafíos relacionados con la identificación fiable de las personas en riesgo de desarrollar EM y, en consecuencia, la selección de las personas que deben recibir tratamientos preventivos.

En un artículo publicado recientemente en *Annals of Neurology* (Okuda, DT et al. Dimethyl fumarate delays

multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. *Ann. Neurol.* <https://doi.org/10.1002/ana.26555>, 2022), **Darin Okuda y colegas** informaron los resultados del primer ensayo aleatorizado, controlado con placebo para investigar la eficacia del tratamiento con dimetilfumarato, que está aprobado para el tratamiento de la EM recurrente-remitente, en individuos con RIS. El ensayo incluyó a 87 participantes con RIS que fueron asignados al azar para recibir dimetilfumarato oral (44 participantes) o placebo (43 participantes); el criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la aparición de los síntomas clínicos atribuibles a un evento desmielinizante del SNC durante el período de seguimiento de 96 semanas. El tratamiento con dimetilfumarato se asoció con una reducción del 80% en el riesgo de conversión clínica a síndrome clínicamente aislado o EM. El tratamiento también se asoció con una reducción menos robusta del 80% en el número acumulado de lesiones hiperintensas nuevas y/o recién agrandadas con peso T2 durante el período de seguimiento. No surgieron problemas de seguridad importantes durante el estudio.

Estas observaciones proporcionan la primera evidencia de que la EM podría convertirse en una enfermedad prevenible, al menos en lo que respecta a sus manifestaciones clínicas. Aunque estos hallazgos claramente brindan una serie de nuevas oportunidades, también presentan algunos desafíos.

A nivel mundial, una proporción considerable de individuos con RIS son tratados actualmente con DMT aprobado para su uso en EM, incluso en ausencia de datos que apoyen este enfoque. Por lo tanto, el estudio de Okuda et al. llena un vacío importante al proporcionar evidencia sobre la eficacia del tratamiento con DMT en individuos con RIS. Otros tres ensayos están probando actualmente DMT aprobado para la EM en participantes con RIS: el ensayo CELLO de ocrelizumab (clinicaltrials.gov NCT04877457), el ensayo TERIS de teriflunomida (NCT03122652) y un ensayo de la vacuna Bacille Calmette-Guérin (NCT03888924). En un futuro próximo, los resultados de estos ensayos podrían apoyar los hallazgos de Okuda et al. y extender sus conclusiones a otros DMT.

Por otro lado, el tratamiento con DMT, incluido el dimetil fumarato, se asocia con efectos adversos y riesgos potenciales, como infecciones relacionadas con la linfopenia. La disponibilidad de un tratamiento preventivo eficaz pero potencialmente perjudicial para los individuos asintomáticos impone la necesidad de una alta precisión diagnóstica. La evidencia sugiere que RM es una herramienta diagnóstica altamente sensible en la EM, pero podría ser menos específica. Por lo tanto, los criterios diagnósticos basados en RM para la EM, que requieren la diseminación de las lesiones en el espacio y el tiempo, pueden conducir a diagnósticos erróneos incluso cuando se aplican en el contexto clínico adecuado. Este riesgo puede ser mayor en individuos asintomáticos, en quienes las lesiones causadas por la EM imitan como la migraña crónica, la enfermedad microvascular y el envejecimiento normal pueden etiquetarse erróneamente como RIS. Por lo tanto, sigue existiendo un riesgo de diagnóstico erróneo, particularmente en la aplicación de los criterios anteriores a la comunidad neurológica en general. El enfoque adoptado en el ensayo por Okuda et al podría no ser del todo adecuado para todas las prácticas generales de neurología. De hecho, en su publicación, Okuda y sus colegas explican que las decisiones de tratamiento para las personas con RIS deben ser manejadas por neurólogos en centros terciarios con experiencia clínica y radiológica en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades desmielinizantes. La implementación futura de nuevos biomarcadores serológicos de diagnóstico, CSF8 y MRI9 para la EM podría aumentar la precisión diagnóstica en individuos con EM y RIS. Además, los estudios a más largo plazo siguen siendo de suma importancia para evaluar los efectos del tratamiento en esta fase preclínica del espectro de la enfermedad desmielinizante sobre los resultados futuros de discapacidad.

Si todas las personas con RIS requieren tratamiento temprano con DMT sigue siendo un tema de debate. Sin considerar las posibles barreras relacionadas con la sostenibilidad en diferentes sistemas de atención de salud, la evidencia indica que aproximadamente la mitad de los individuos con RIS no se convierten a EM durante un período de seguimiento de 10 años. Por lo tanto, los hallazgos del estudio de Okuda y sus colegas resaltan la necesidad de un pronóstico más preciso y personalizado de los RIS de “mayor riesgo”. En el futuro, otros biomarcadores que se están investigando actualmente, además de los factores de riesgo clínicos y radiológicos mencionados anteriormente, podrían ayudar a refinar el poder de pronóstico y, por lo tanto, ayudar a los neurólogos a tomar decisiones terapéuticas. En cualquier caso, la vigilancia estricta durante el seguimiento regular es apropiada para todos los individuos con RIS para monitorear la aparición de nueva actividad de la enfermedad y provocar intervenciones apropiadas.

En general, los hallazgos del estudio de Okuda et al. podrían representar un primer paso hacia la medicina

preventiva en la EM. Sin embargo, debemos destacar que la condición RIS también ofrece oportunidades importantes para intervenciones preventivas no farmacológicas que se dirigen a factores de riesgo bien establecidos y modificables para la EM, incluidos factores de estilo de vida como el tabaquismo, la obesidad, los niveles bajos de vitamina D y los bajos niveles de actividad física, así como las comorbilidades y las exposiciones ambientales.

La investigación de la fase prodrómica de la enfermedad y el potencial de intervenciones preventivas es un tema contemporáneo en medicina. Se están realizando estudios de prevención temprana para varias enfermedades neurológicas y no neurológicas. Hasta ahora, en EM, el extraordinario desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos ha liderado el camino a seguir. En el futuro, esperamos que los conocimientos de investigación sobre los mecanismos patogénicos, los factores de riesgo ambientales, de estilo de vida y genéticos, y los biomarcadores de diagnóstico y pronóstico ayuden a informar la personalización del tratamiento de la EM. Esperamos que estos avances allanen el camino para la prevención primaria en individuos en riesgo, incluso antes del inicio biológico de la enfermedad.

- McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H. & Rae-Grant, A. D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *J. Am. Med. Assoc.* 325, 765–779 (2021).
- Amato, M. P. et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain* 143, 3013–3024 (2020).
- Amato, M. P. et al. Secondary prevention in radiologically isolated syndromes and prodromal stages of multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 13, 787160 (2022).
- Okuda, D. T. et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72, 800–805 (2009).
- Lebrun-Frenay, C. et al. Radiologically isolated syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann. Neurol.* 88, 407–417 (2020).
- Okuda, D. T. et al. Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. *Ann. Neurol.* <https://doi.org/10.1002/ana.26555> (2022).
- Solomon, A. J., Naismith, R. T. & Cross, A. H. Misdiagnosis of multiple sclerosis: impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology* 92, 26–33 (2019).
- Kaisey, M. et al. An update on diagnostic laboratory biomarkers for multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 22, 675–688 (2022).
- Filippi, M. et al. Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. *J. Neurol.* <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11488-y> (2022).
- Amato, M.P., Portaccio, E. A first step towards preventive medicine in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 19, 134–135 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00769-9>

Competencia interhemisférica durante el sueño



Nuestra comprensión de las funciones y mecanismos del sueño sigue siendo incompleta, reflejando su complejidad cada vez más evidente. Del mismo modo, los estudios de coordinación interhemisférica durante el sueño a menudo son difíciles de conectar con precisión a circuitos y mecanismos de sueño conocidos. **Lorenz A. Fenk, Juan Luis Riquelme y Gilles Laurent** registraron el claustro de dragones barbudos dormidos (*Pogona vitticeps*), y mostraron que, aunque los inicios y compensaciones del movimiento ocular rápido de Pogona (REMP) y el sueño de onda lenta se coordinan bilateralmente, estos dos estados de sueño difieren notablemente en su coordinación interclaustral. Durante el sueño de onda lenta, el claustrum produce ondas agudas independientemente unas de otras, sin mostrar coordinación. Por el contrario, durante el sueño REM, los potenciales producidos por los dos claustra se coordinan con precisión en amplitud y tiempo. Estas señales, sin embargo, no son sincrónicas: un lado conduce al otro en unos 20 ms, con el lado principal cambiando típicamente una vez por episodio REM o entre episodios sucesivos. El claustrum principal expresa la actividad más fuerte, lo que sugiere una competencia bilateral. Esta competencia no ocurre directamente entre los dos hemisferios claustra o telencefálico. Más bien, ocurre en el mesencéfalo y depende de la integridad de un núcleo GABAérgico (productor de ácido γ -aminobutírico) del complejo ístmico, que existe en todos los vertebrados y se sabe que en las aves subyace a la atención de abajo hacia arriba y al control de la mirada. Estos resultados revelan que existe una competencia de tipo ganador entre los dos lados del cerebro de Pogona, que se origina en el mesencéfalo y tiene consecuencias precisas para la actividad y coordinación del claustrum durante el sueño REM.

En los mamíferos, los electroencefalogramas corticales durante el sueño pueden descomponerse en sueño de movimiento ocular rápido (REM), que se caracteriza por señales electroencefalográficas desincronizadas acompañadas de movimientos oculares rápidos, y sueño no REM (NREM), que se caracteriza por actividad de onda lenta (y por lo tanto también se llama sueño de onda lenta (SW)). En roedores y humanos, el sueño NREM ha sido implicado en la reactivación y consolidación de ciertas formas de memoria. Las posibles funciones de REM, sin embargo, siguen siendo en gran medida especulativas (por ejemplo, desaprender), aunque algunas evidencias sugieren un posible vínculo con la memoria emocional. El sueño bifásico también existe en aves, reptiles y peces, lo que sugiere la posibilidad de raíces comunes (al menos

tan antiguas como el linaje de vertebrados (500 millones de años)). También se han observado patrones de sueño bifásicos en algunos invertebrados. Si es así, los enfoques comparativos en sistemas que representan diversos linajes animales podrían ayudarnos a comprender mejor no solo la evolución del sueño, sino también sus funciones y fundamentos mecanicistas.

En *Pogona vitticeps*, un lagarto agamid diurno, las dos fases de un ritmo electrofisiológico regular del sueño (como se registra en la cresta dorsal-ventricular o DVR) consisten en potenciales de campo locales dominados por ondas agudas que ocurren irregularmente cada 0.5-2 s durante aproximadamente un minuto, seguidas de una actividad despierta más rápida que coexiste con movimientos oculares rápidos, también durante aproximadamente un minuto. Estos dos modos de actividad se alternan regularmente durante toda la noche. Debido a las similitudes entre estas dos fases electrofisiológicas del sueño y el sueño SW y REM de los mamíferos, las identificamos como similares a SW y REM (a partir de entonces, denominadas SW y REMP, respectivamente). Las características dominantes de la actividad SW en el DVR, las ondas agudas, se producen en el claustrum y son detectables en el DVR adyacente como una onda de propagación. Los autores examinaron la naturaleza de las señales REMP en *Pogona*, utilizando registros electrofisiológicos *in vivo*. Registrando desde el claustrum izquierdo y derecho simultáneamente, observaron diferencias en la naturaleza de la coordinación interhemisférica entre SW y sueño REMP. Estas diferencias, a su vez, revelaron una competencia continua entre los dos hemisferios durante el sueño REMP, pero no durante el sueño SW, e identificaron un papel para un par de núcleos preístmicos del mesencéfalo, que hasta ahora no se sabía que estuvieran involucrados en el sueño.

Fenk, L.A., Riquelme, J.L. & Laurent, G. Interhemispheric competition during sleep. Nature (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05827-w>

Estructura tridimensional de los receptores del olor



¿Cómo olemos? La primera estructura 3D del receptor de olor humano ofrece pistas

El hallazgo podría ayudar a avanzar en nuestra comprensión de cómo las proteínas olfativas humanas reconocen olores específicos, incluido el hedor del queso maduro. Es gracias a las proteínas en la nariz llamadas receptores del olor que encontramos agradable el olor de las rosas y, en cambio, nos resulta asquerosa la comida podrida. Pero se sabe poco sobre cómo estos receptores detectan moléculas y las traducen en olores. Ahora, por primera vez, los investigadores han mapeado la estructura 3D precisa de un receptor de olor humano, dando un paso adelante en la comprensión del más enigmático de nuestros sentidos. El estudio, publicado en *Nature* el 15 de marzo, describe un receptor olfativo llamado OR51E2 y muestra cómo “reconoce” el olor del queso a través de interacciones moleculares específicas que activan el receptor.

El genoma humano contiene genes que codifican 400 receptores olfativos que pueden detectar muchos olores. Los genes receptores de olor de mamíferos fueron descubiertos por primera vez en ratas por el biólogo molecular **Richard Axel** y la bióloga **Linda Buck** en 1991. Los investigadores en la década de 1920 estimaron que la nariz humana podía discernir alrededor de 10 000 olores, pero un estudio de 2014 sugiere que podemos distinguir más de un billón de olores. Cada receptor olfativo puede interactuar solo con un subconjunto de moléculas malolientes llamadas odorantes, y un solo odorante puede activar múltiples receptores. Es “como tocar un acorde en un piano”. Más allá de esto, se sabe poco sobre cómo exactamente los receptores olfativos reconocen olores específicos y codifican diferentes olores en el cerebro. Los desafíos técnicos en la producción de proteínas receptoras olfativas de mamíferos utilizando métodos de laboratorio estándar han dificultado el estudio de cómo estos receptores se unen a los odorantes. “A casi todos ellos realmente no les gusta estar en ningún otro tipo de célula que no sea una neurona sensorial olfativa”, dice **Matthew Grubb**, neurocientífico del King’s College de Londres. Esto significa que no se pueden cultivar o estabilizar en líneas celulares de uso común. “Tendrías que diseccionar probablemente miles de narices de ratones” para replicar muestras, dice Grubb. “Simplemente no es factible”.

Para superar esto, **Manglik y sus colegas** se centraron en el receptor OR51E2, que tiene funciones más allá del reconocimiento de olores y se encuentra en los tejidos intestinales, renales y prostáticos, así como en las neuronas olfativas. OR51E2 interactúa con dos moléculas odorantes: acetato, que huele a vinagre, y propionato, que tiene un olor a

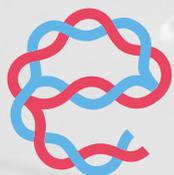
queso. Los autores purificaron el receptor y analizaron la estructura de OR51E2 unido y no unido al propionato utilizando microscopía crioelectrónica, una técnica de imagen de resolución atómica. También utilizaron simulaciones asistidas por computadora para modelar cómo la proteína interactúa con el odorante a escala atómica. Encontraron que el propionato se une a OR51E2 a través de enlaces iónicos e hidrógeno específicos que anclan el ácido carboxílico del propionato a un aminoácido, la arginina, en una región del receptor llamada bolsillo de unión. La unión al propionato altera la forma de OR51E2, que es lo que activa el receptor. Estas interacciones moleculares son cruciales: los investigadores demostraron que las mutaciones que afectan a la arginina impidieron que OR51E2 fuera activado por el propionato. Los científicos han soñado durante mucho tiempo con construir un atlas molecular de receptores olfativos que mapee sus estructuras químicas y qué combinaciones de receptores corresponden a olores particulares. Pero eso ha estado muy fuera de nuestro alcance con técnicas rudimentarias.

El receptor OR51E2 es específico para propionato y acetato. Pero no se trata solo de la unión de un solo odorante a moléculas de un solo receptor. OR51E2 es un receptor olfativo de clase I; solo alrededor del 10% de los genes receptores olfativos humanos codifican este tipo. El resto codifica los receptores de clase II, que generalmente reconocen una gama más amplia de olores. Estudiar otros ejemplos de receptores de olores humanos y dilucidar sus estructuras es crucial para tener una comprensión más amplia de las diferentes formas en que se reconocen los olores.

Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00818-3>

Billesbølle, C. B. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05798-y> (2023).



euroespes
health

4 CÁNCER

Las células cancerosas remodelan los filamentos nucleares de actina para resistir la quimioterapia

Los cánceres que surgen de células epiteliales a menudo contienen células tumorales que han adquirido las características de otro tipo de célula: una célula mesenquimal. Un modelo de ratón de cáncer de piel ofrece información sobre por qué tales células resisten el tratamiento. Los enfoques terapéuticos modernos para el cáncer, como los medicamentos “dirigidos” o las terapias que aprovechan el sistema inmunológico, han avanzado enormemente las opciones de tratamiento para muchos tipos de tumores. Sin embargo, el fracaso de la quimioterapia es un factor limitante clave en el éxito del tratamiento. **Debaugnies et al** proporcionan algunas razones de por qué puede ocurrir tal resistencia al tratamiento.

En los cánceres que surgen de las células epiteliales (que recubren las superficies del cuerpo), la resistencia al tratamiento está estrechamente asociada con un proceso llamado transición epitelial-mesenquimal (EMT). Durante la EMT, las células cancerosas de origen epitelial pierden progresivamente sus características epiteliales y adquieren las de otro tipo de célula, una célula mesenquimal. Estas características recién adquiridas permiten que las células cancerosas invadan los tejidos circundantes y se propaguen a otras partes del cuerpo (metástasis).

Los cánceres que contienen células que se han sometido a EMT se asocian con un mal pronóstico clínico, que a menudo es impulsado por la resistencia a la quimioterapia. Aunque se han identificado distintos mecanismos moleculares por los cuales la EMT apoya la propagación del cáncer, el papel de la EMT en la promoción de la resistencia al tratamiento no se comprende bien. La EMT es esencial para el desarrollo embrionario normal y tiene un papel clave en la cicatrización de heridas. Pero las células de cáncer epitelial pueden usar su capacidad innata para someterse a EMT para volverse móviles y escapar del sitio del tumor inicial (primario). Durante la EMT, las células experimentan cambios de forma extensos, perdiendo su asimetría característica a lo largo de un eje de la célula (polaridad apical-basal)

y sus contactos intercelulares. Sus propiedades metabólicas y transcripcionales también sufren cambios sorprendentes. Muchos estudios indican que este recableado impulsado por EMT puede favorecer la resistencia a los medicamentos contra el cáncer, por ejemplo, al regular al alza los genes necesarios para la resistencia a los medicamentos o para las vías de supervivencia celular. Sin embargo, una limitación de muchos de estos estudios es que se llevaron a cabo *in vitro*, y a menudo no está claro si los mecanismos celulares identificados también impulsan la resistencia a la terapia asociada a la EMT en tumores primarios *in vivo*.

Para abordar este problema, Debaugnies y sus colegas investigaron por qué las células EMT en tumores primarios de la piel resisten la quimioterapia *in vivo*. Los autores utilizaron una combinación de los fármacos quimioterapéuticos cisplatino y 5-fluorouracilo para tratar ratones que habían sido modificados genéticamente para desarrollar tumores de piel. Esta combinación de fármacos es actualmente el enfoque quimioterapéutico estándar para personas con un estadio avanzado de este tipo de cáncer de piel, y actúa induciendo daños en el ADN que pueden matar las células cancerosas. Los autores encontraron que el 32% de los tumores de piel no respondieron a este tratamiento, y que la mayoría de estos tumores resistentes (70%) estaban compuestos exclusivamente por células que se habían sometido a EMT y que eran intrínsecamente resistentes a la muerte celular inducida por fármacos.

Debaugnies et al identificaron una proteína llamada RhoJ como la principal culpable de la resistencia a la quimioterapia asociada a EMT en sus estudios. RhoJ pertenece a una familia de enzimas llamadas Rho GTPasas, que funcionan como interruptores moleculares. Controlan la reorganización dinámica de un subconjunto de fibras llamadas filamentos de actina, que forman parte de la arquitectura interna de la célula (el citoesqueleto). La remodelación de estos polímeros de proteínas filamentosas es

fundamental para muchos de los cambios en la forma celular asociados con la EMT. Aunque anteriormente se demostró que numerosas GTPasas Rho estaban desreguladas durante la EMT asociada al cáncer y que tenían un papel en la progresión y diseminación del cáncer (metástasis), la participación de RhoJ no se conocía previamente. Los autores muestran que RhoJ se expresa a un nivel más alto de lo normal específicamente en células tumorales de piel de ratón que se han sometido a EMT. RhoJ ayuda a las células tumorales EMT a resistir el daño letal del ADN infligido por los medicamentos quimioterapéuticos.

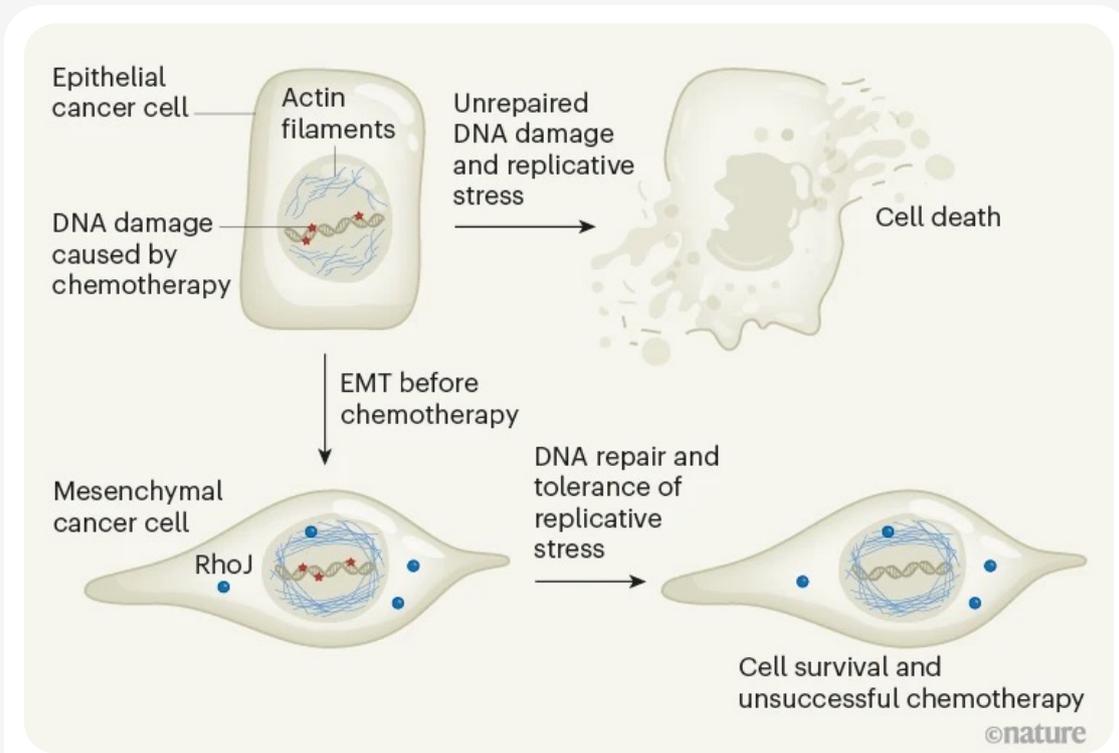
Debaugnies y sus colegas llevaron a cabo una amplia gama de análisis biomoleculares para aclarar el mecanismo molecular por el cual RhoJ impulsa la resistencia a la quimioterapia. Uno de sus hallazgos más sorprendentes es que RhoJ promueve la reparación del daño del ADN y la activación de los “orígenes latentes” de la replicación del ADN en las células tumorales EMT después de la quimioterapia. Los orígenes latentes son sitios de inicio de respaldo para la maquinaria celular que replica el genoma. Aseguran la duplicación oportuna del ADN cuando la maquinaria de replicación del ADN encuentra obstáculos, por ejemplo, los inducidos por medicamentos como el cisplatino y el 5-fluorouracilo. En consecuencia, el tratamiento con estos fármacos resultó en niveles más altos de daño en el ADN en las células tumorales EMT que carecían de RhoJ que en las células que contienen esta enzima, e indujo múltiples signos de replicación disfuncional del ADN (también conocido como estrés replicativo) y problemas asociados. Los hallazgos son notables para futuros enfoques de tratamiento basados en RhoJ, porque sugieren que RhoJ promueve la resistencia a la terapia al permitir que las células tumorales reparan el daño del ADN y toleren problemas de replicación que de otro modo las matarían.

¿Cómo logra RhoJ, una proteína de señalización que regula la dinámica actina-filamento, tal resistencia a la terapia? Datos considerables han implicado que los filamentos de actina nuclear tienen un papel en la guía de la dinámica de la reparación del ADN. De acuerdo con esto, Debaugnies y sus colegas muestran que la reparación del ADN mediada por RhoJ y la tolerancia al estrés replicativo dependen de la capacidad de la enzima para inducir la formación de filamentos de actina nuclear. Este hallazgo conecta firmemente la remodelación del filamento de actina dependiente de RhoJ con los mecanismos de mantenimiento del genoma en células tumorales EMT resistentes a la

terapia. Sin embargo, los detalles moleculares precisos de cómo tales filamentos de actina apoyan la reparación del ADN y activan orígenes de replicación adicionales aún no se han dilucidado. Los escenarios posibles, y no mutuamente excluyentes, incluyen la reubicación dependiente de actina de sitios de daño en el ADN y replicación disfuncional del ADN a áreas competentes para reparar en el núcleo, particularmente la periferia nuclear, y la carga mediada por actina de factores de replicación y reparación del ADN en el ADN.

El estudio de Debaugnies y sus colegas es una demostración notable del poder de los modelos de cáncer *in vivo* para diseccionar la biología molecular subyacente a la resistencia a la terapia contra el cáncer, particularmente la que involucra EMT. Sin embargo, una limitación de los modelos de cáncer puede ser la diversidad genética de los cánceres y el hecho de que tienen diferentes orígenes celulares, lo que a menudo impide que se hagan generalizaciones mecanicistas con respecto a su biología. Por ejemplo, RhoJ también se expresa altamente en las células de cáncer de piel (melanoma), en las que promueve la resistencia de la terapia a los agentes inductores de daños en el ADN a través de un mecanismo alternativo: es decir, deshabilita la detección de daños en el ADN y, como consecuencia, evita la muerte celular inducida por la proteína p53 del factor de transcripción. El modelo de cáncer de piel utilizado por Debaugnies y sus colegas carece de p53, y esto podría explicar el diferente mecanismo de resistencia a la terapia asociado a RhoJ descubierto por los autores. Estos hallazgos resaltan el desafío de lidiar con la gama de subtipos de tumores moleculares encontrados en la clínica.

Los estudios futuros deben abordar si la reparación del ADN dependiente de RhoJ y la tolerancia al estrés replicativo impulsan la resistencia a los quimioterápicos inductores de daños en el ADN en otros cánceres asociados con EMT. Dado el papel prominente de la remodelación del citoesqueleto en la progresión del cáncer y la metástasis, las GTPasas Rho como la RhoJ, constituyen dianas quimioterapéuticas prometedoras, especialmente para cánceres resistentes a los tratamientos actuales. Aunque la identificación de inhibidores clínicamente efectivos que se dirigen a las Rho GTPasas o sus proteínas ha demostrado ser un gran desafío, varios compuestos y medicamentos novedosos parecen ser prometedores. Su desarrollo debe seguir siendo un objetivo de la investigación básica y clínica del cáncer.



La proteína RhoJ y el fracaso de la quimioterapia. En los cánceres que surgen de las células epiteliales que recubren las superficies del cuerpo, el fracaso de la quimioterapia está estrechamente asociado con un proceso llamado transición epitelial-mesenquimal (EMT), durante el cual las células epiteliales pierden progresivamente sus características epiteliales y adquieren propiedades asociadas con las células mesenquimales. Muchos enfoques quimioterapéuticos funcionan al provocar daños en el ADN y causar estrés replicativo (defectos en la replicación del ADN), defectos que activan las vías de señalización para matar las células cancerosas. Debaugnies et al. informan que la proteína RhoJ se expresa a niveles más altos de lo normal en células tumorales de ratón que se han sometido a EMT. Los autores muestran que RhoJ contrarresta el daño del ADN inducido por la quimioterapia al desencadenar la formación de largos filamentos de proteína actina en el núcleo. Juntos, RhoJ y estos filamentos (a través de mecanismos que no se comprenden completamente) promueven la reparación del ADN y la capacidad de superar el estrés replicativo, asegurando la supervivencia celular.

Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00801-y>

Debaugnies, M. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05838-7> (2023).

RBFOX2 modula una firma metastásica de cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDA) se caracteriza por invasión local agresiva y diseminación metastásica, lo que lleva a una alta letalidad. Aunque se conservan mutaciones del gen conductor durante la progresión del PDA, ninguna mutación específica se correlaciona con la diseminación de metástasis.

Amina Jbara, Kuan-Ting Lin, Chani Stossel, Zahava Siegfried y colegas analizaron los datos de empalme de ARN de una gran cohorte de tumores PDA primarios y metastásicos para identificar eventos empalmados diferencialmente que se correlacionan con la progresión del PDA. El análisis *de novo* de estos eventos detectó un enriquecimiento de motivos con alta similitud con el motivo RBFOX2. La sobreexpresión de RBFOX2 en una línea celular PDA metastásica de xenoinjerto derivado un paciente redujo drásticamente el potencial metastásico de estas células *in vitro* e *in vivo*, mientras que el agotamiento de RBFOX2 en líneas celulares tumorales pancreáticas primarias aumentó el potencial metastásico de estas células. Estos hallazgos apoyan el papel de RBFOX2 como un potente supresor metastásico en el PDA. La secuenciación de ARN y el análisis de empalme de los genes diana de RBFOX2 revelaron un enriquecimiento de genes en las vías de la GTPasa RHO, lo que sugiere un papel de la actividad de empalme de RBFOX2 en la organización citoesquelética y la formación de adhesión focal. La modulación de los eventos de empalme regulados por RBFOX2, como a través de la proteína que interactúa con la fosfatasa de miosina (MPRIIP), se asocia con metástasis de PDA, organización citoesquelética

alterada y la inducción de la formación de adhesión focal. Estos resultados implican la función reguladora del empalme de RBFOX2 como un supresor tumoral en el PDA y sugieren un enfoque terapéutico para el PDA metastásico.

Los análisis de los genomas del cáncer de páncreas han revelado cuatro genes impulsores centrales de PDA: *KRAS*, *SMAD4*, *CDKN2A* y *TP53*. Los estudios que intentan analizar el PDA según los perfiles de expresión génica clasifican el PDA en dos, tres o cuatro subtipos y sugieren que estos pueden ser pronósticos para el resultado y predictivos para la respuesta terapéutica. Sin embargo, estas mutaciones del gen conductor y sus niveles de expresión se conservan durante la progresión de PDA, pero no se ha identificado ninguna mutación específica para la progresión a metástasis. Ha habido pocos informes sobre empalme alternativo y el papel de los factores de empalme en PDA. Se planteó la hipótesis de que el empalme alternativo tiene un papel en la progresión metastásica del PDA. Para probar esta idea, los autores utilizaron conjuntos de datos publicados de secuenciación de ARN (RNA-seq) de 395 muestras de pacientes con PDA y aplicaron el análisis de componentes principales (PCA) basado en el perfilado de empalme alternativo en lugar de en la expresión génica. Este análisis reveló dos conglomerados que no fueron clasificados según el estado de mutación de los genes impulsores *KRAS*, *SMAD4*, *CDKN2A* y *TP53*.

Jbara, A., Lin, KT., Stossel, C. et al. RBFOX2 modulates a metastatic signature of alternative splicing in pancreatic cancer. *Nature* (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05820-3>

Reemplazo del receptor de células T de precisión no viral para terapia celular personalizada

Los receptores de células T (TCR) permiten que las células T reconozcan específicamente mutaciones en las células cancerosas. **Susan P. Foy, Kyle Jacoby, Daniela A. Bota, Theresa Hunter, Zheng Pan y colegas** desarrollaron un enfoque de grado clínico basado en la edición genómica de precisión no viral CRISPR-Cas9 para eliminar simultáneamente los dos genes *TCR* endógenos *TRAC* (que codifica *TCRα*) y *TRBC* (que codifica *TCRβ*). También insertaron en el locus *TRAC* dos cadenas de un *TCR* específico de neoantígeno (neoTCR) aislado de células T circulantes de pacientes. Los neoTCR se aislaron utilizando una biblioteca personalizada de reactivos solubles de captura de neoantígeno predicho-HLA. Dieciséis pacientes con diferentes cánceres sólidos refractarios recibieron hasta tres productos distintos de células transgénicas neoTCR. Cada producto expresó un neoTCR específico del paciente y se administró en un ensayo clínico de fase I de escalada de dosis celular, primero en humanos (NCT03970382). Un paciente tenía síndrome de liberación de citoquinas de grado 1 y un paciente tenía encefalitis de grado 3. Todos los participantes presentaron los efectos secundarios esperados de la quimioterapia que agota los linfocitos. Cinco pacientes tenían enfermedad estable y los otros once tenían progresión de la enfermedad como la mejor respuesta a la terapia. Se detectaron células T transgénicas neoTCR en muestras de biopsia tumoral después de la infusión a frecuencias superiores a los TCR nativos antes de la infusión. Este estudio demuestra la viabilidad de aislar y clonar múltiples TCR que reconocen neoantígenos mutacionales. Además, se logra la eliminación simultánea del TCR endógeno y el knock-in de neoTCR utilizando la edición del genoma de precisión no viral de un solo paso. También se demuestra la fabricación de células T modificadas con neoTCR a grado clínico, la seguridad de infundir hasta tres productos de células T neoTCR editados genéticamente y la capacidad de las células T transgénicas para invadir a los tumores de los pacientes.

El objetivo final de cualquier terapia contra el cáncer es atacar y matar las células cancerosas sin afectar las células normales. El sistema inmunológico humano es adecuado para lograr este objetivo debido a la especificidad de los TCR. Estos receptores pueden distinguir mutaciones puntuales únicas en el genoma del cáncer que cambian las secuencias de aminoácidos de los péptidos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie celular de las células cancerosas. Los neoantígenos mutacionales son la diana principal de la actividad terapéutica de transferencia celular adoptiva (ACT) que involucra linfocitos infiltrantes de tumores, células T antitumorales estimuladas por bloqueo de puntos de control inmunitario o vacunas específicas para el cáncer. El desarrollo de un enfoque de grado clínico para aislar eficientemente múltiples TCR abriría una nueva forma de tratar potencialmente los cánceres refractarios. Específicamente, estos TCR reconocerían péptidos mutados presentados por cualquiera de los seis alelos de clase I del antígeno leucocitario humano (HLA) en un paciente y luego se diseñarían de nuevo en células T autólogas para la terapia ACT. Sin embargo, este objetivo se ha visto limitado por la diversidad de alelos *HLA clase I* en la población humana, con más de 24 000 alelos registrados actualmente. Además, la naturaleza polimórfica de la mayoría de los determinantes antigénicos mutacionales reconocidos por las células T es un desafío. Estas son algunas de las razones por las que la mayoría de las terapias actuales de células T diseñadas con TCR se limitan a pacientes con el haplotipo *HLA-A:02*012*.

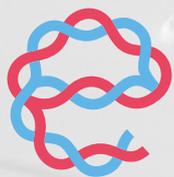
La generación de matrices de reactivos mutados de unión a TCR de péptidos HLA y la clonación unicelular de las cadenas TCR pareadas proporcionaron un nuevo enfoque para aislar neoTCR en múltiples alelos *HLA*. Además, la ingeniería previa de células T humanas se ha basado en el uso de vectores virales recombinantes, pero es inviable generar múltiples vectores de grado clínico personalizados para cada paciente. El

advenimiento de la edición génica de precisión basada en nucleasas ha permitido el desarrollo de enfoques que utilizan la inserción dirigida de transgenes en células T humanas y ha allanado el camino para lograr una integración estable sin requerir el uso de vectores virales. La edición genética de precisión utilizando técnicas como CRISPR-Cas9 permite la eliminación simultánea de cadenas endógenas de TCR mientras se inserta el TCR transgénico bajo el control del promotor fisiológico de TCR. Esta estrategia ha sido reportada en algunos entornos, pero no en todos, para proporcionar ventajas sobre los mismos transgenes expresados bajo el control de promotores constitutivos de vectores virales.

En este estudio, los autores describen un enfoque que permite el aislamiento eficiente de múltiples TCR específicos para neoantígenos mutacionales. Esta estrategia utiliza bibliotecas personalizadas de cientos de secuencias de péptidos de neoantígenos predichas presentadas por alelos *HLA clase I* de un paciente individual y un método de edición de genes no viral dirigido para reconstituir la especificidad de los neoTCR aislados. En general, este proceso eficiente en el tiempo es capaz de generar preparaciones de células T transgénicas neoTCR de grado clínico para ACT. Usando estas tecnologías, 16 pacientes con diferentes tumores sólidos recibieron hasta tres lotes únicos de células T modificadas genéticamente. En particular, estas células expresan neoTCR específicos del paciente que se dirigen a mutaciones específicas de su cáncer.

Foy, S.P., Jacoby, K., Bota, D.A. et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. *Nature* 615, 687–696 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05531-1>



euroespes
health

5 GENÓMICA

Cómo mutaciones raras contribuyen a rasgos complejos

Un análisis de variantes genéticas raras revela que influyen en los rasgos humanos a través de vías biológicas similares a las comunes. Nuestra comprensión de las mutaciones genéticas que afectan a rasgos humanos complejos, como la altura, el comportamiento relacionado con el tabaquismo o el riesgo de diabetes, se ha ampliado enormemente mediante estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). Pero dicha investigación se ha centrado en gran medida en las asociaciones entre los rasgos de interés y las variantes que son comunes en la población humana. Las variantes raras plantean desafíos a los GWAS, ya que pueden estudiarse utilizando solo muestras grandes e información genética en profundidad, y pueden confundirse más fuertemente por factores no genéticos que las variantes comunes, lo que aumenta la posibilidad de hallazgos espurios. Hasta ahora, por lo tanto, los investigadores no han podido evaluar con precisión si las variantes raras contribuyen sustancialmente a rasgos complejos. **Weiner et al** introducen un nuevo enfoque para abordar esta pregunta. Encuentran que, aunque las variantes raras representan una proporción mucho menor de heredabilidad que las variantes comunes, actúan a través de los mismos genes y vías biológicas.

Los GWAS pueden revelar la “heredabilidad del polimorfismo de nucleótido único (SNP)” de un rasgo dado, es decir, la porción de variabilidad en el rasgo que es atribuible a la variación genética (con muchos efectos pequeños de variantes comunes individuales que actúan acumulativamente). Por ejemplo, los datos indican que la heredabilidad del SNP para la altura humana es de alrededor del 50-60% entre las personas de ascendencia europea. Los datos de GWAS pueden analizarse más a fondo dividiendo cómo las diferentes categorías funcionales, como los elementos potenciadores que regulan la expresión génica o los genes que se expresan específicamente en los tejidos conectivos, contribuyen a esta heredabilidad y evaluando en qué medida los genes influyen en múltiples rasgos (un fenómeno llamado correlación genética). Tales análisis pueden decirnos mucho sobre la biología subyacente a la enfermedad o rasgo que se está estudiando, desde encontrar vías moleculares

relevantes y tipos de células hasta revelar el papel de la selección natural en la configuración del rasgo.

Las variantes raras a menudo se evalúan a través de pruebas de carga, que le dan a cada individuo una puntuación de carga sobre la base de cuántas variantes raras que alteran las proteínas esa persona lleva en un gen. La puntuación de carga se relaciona entonces con el riesgo de desarrollar una enfermedad determinada. Las pruebas de carga pueden revelar el grado en que las variantes raras en cada gen de interés alteran el riesgo de enfermedad, pero Weiner et al. tomaron un rumbo diferente, desarrollando una prueba de carga de todo el genoma. Esta prueba utiliza un enfoque estadístico llamado marco basado en regresión para estimar la proporción total de varianza de rasgos atribuible a variantes raras, un valor que los autores llamaron heredabilidad de la carga.

Los autores utilizaron su marco, llamado regresión de heredabilidad de la carga (BHR), para analizar la contribución de variantes raras a 22 rasgos complejos, incluida la altura, el consumo de alcohol y los niveles de colesterol. Analizaron casi 400 000 exomas (las regiones codificadoras de proteínas del genoma) de personas cuyos datos se habían depositado en un gran repositorio biomédico llamado Biobanco del Reino Unido. Encontraron que, en promedio, la heredabilidad de la carga era solo del 1.3%, significativamente menor que la heredabilidad del SNP (con una mediana del 13%). La mayor parte de esta heredabilidad se debió a variantes ultra-raras (aquellas con frecuencias inferiores al 0.001%) que impiden que un gen funcione.

A continuación, Weiner y sus colegas ampliaron su análisis para dividir la heredabilidad de la carga en categorías funcionales y para evaluar la correlación genética entre variantes raras y comunes y entre rasgos. Encontraron que la variación rara y común afecta a los mismos tipos y vías celulares. Además, las correlaciones genéticas entre rasgos son similares tanto para variantes raras como comunes. Sin embargo, los autores encontraron que la heredabilidad de la carga se concentra en menos genes que la heredabilidad del SNP de variante común.

Además, estos genes estaban más fuertemente restringidos evolutivamente (menos tolerantes a la interrupción de la función) que aquellos en los que se agrupan variantes comunes. Estos hallazgos sugieren una diferencia fundamental entre la variación común y rara: los efectos de las variantes comunes se extienden por todo el genoma, pero las variantes raras que afectan estos rasgos se concentran en un número limitado de genes.

BHR tiene varias ventajas notables sobre los enfoques existentes para evaluar la heredabilidad, la partición funcional y la correlación genética. En primer lugar, es computacionalmente mucho más manejable y eficiente que los métodos existentes. En segundo lugar, utiliza solo estadísticas resumidas, no datos genéticos a nivel individual. Los análisis basados en resúmenes han sido transformadores en la genética de rasgos complejos, en parte porque evitan las preocupaciones de privacidad para los participantes del estudio y, por lo tanto, pueden ser compartidos más fácilmente por los investigadores.

El método también parece ser en gran medida robusto contra los problemas comúnmente vistos en los análisis genéticos de variantes raras, como la estratificación de la población (en la que algunas variantes genéticas son más comunes en algunos grupos que en otros, y por lo tanto se encuentran erróneamente asociadas con un rasgo) y factores ambientales de confusión. Como tal, BHR parece ser un método práctico y robusto que puede producir estimaciones relativamente imparciales del grado en que la variación rara afecta los rasgos complejos.

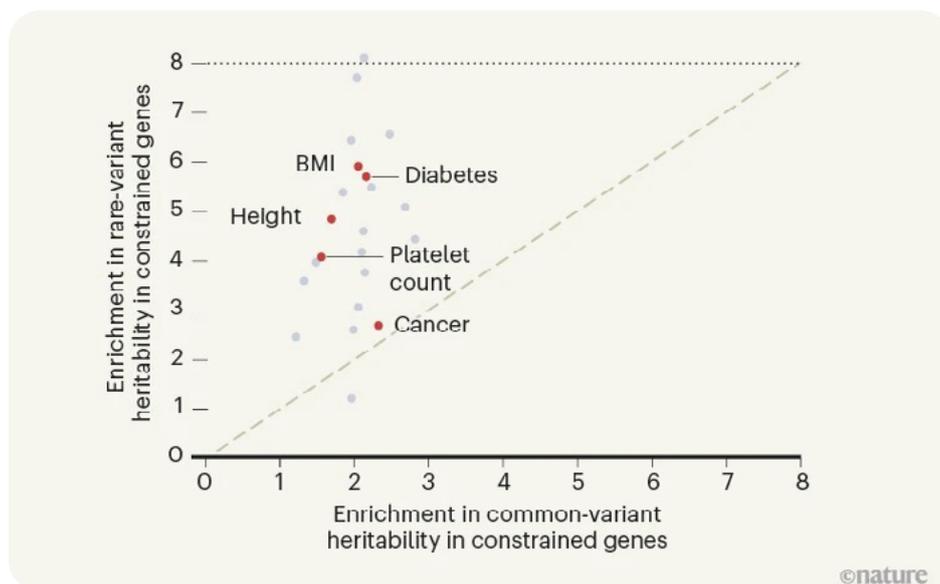
Los hallazgos de Weiner y sus colegas también vienen con advertencias. Por ejemplo, los autores analizaron solo individuos de ascendencia europea, debido a limitaciones de tamaño de muestra. Dado que las variantes raras pueden ser específicas de la

ascendencia, se justifica el análisis de otros grupos de ascendencia. BHR evalúa solo variantes codificantes de proteínas, pero las mutaciones en regiones no codificantes también pueden tener consecuencias funcionales. BHR asume que cada gen actúa de forma independiente, pero las interacciones entre genes portadores de variantes raras también podrían afectar los procesos biológicos. Y el papel de la variación rara y común seguramente difiere entre los diferentes rasgos. ¿Qué factores o procesos evolutivos determinan la contribución de variantes raras o comunes a diferentes rasgos, y por qué?

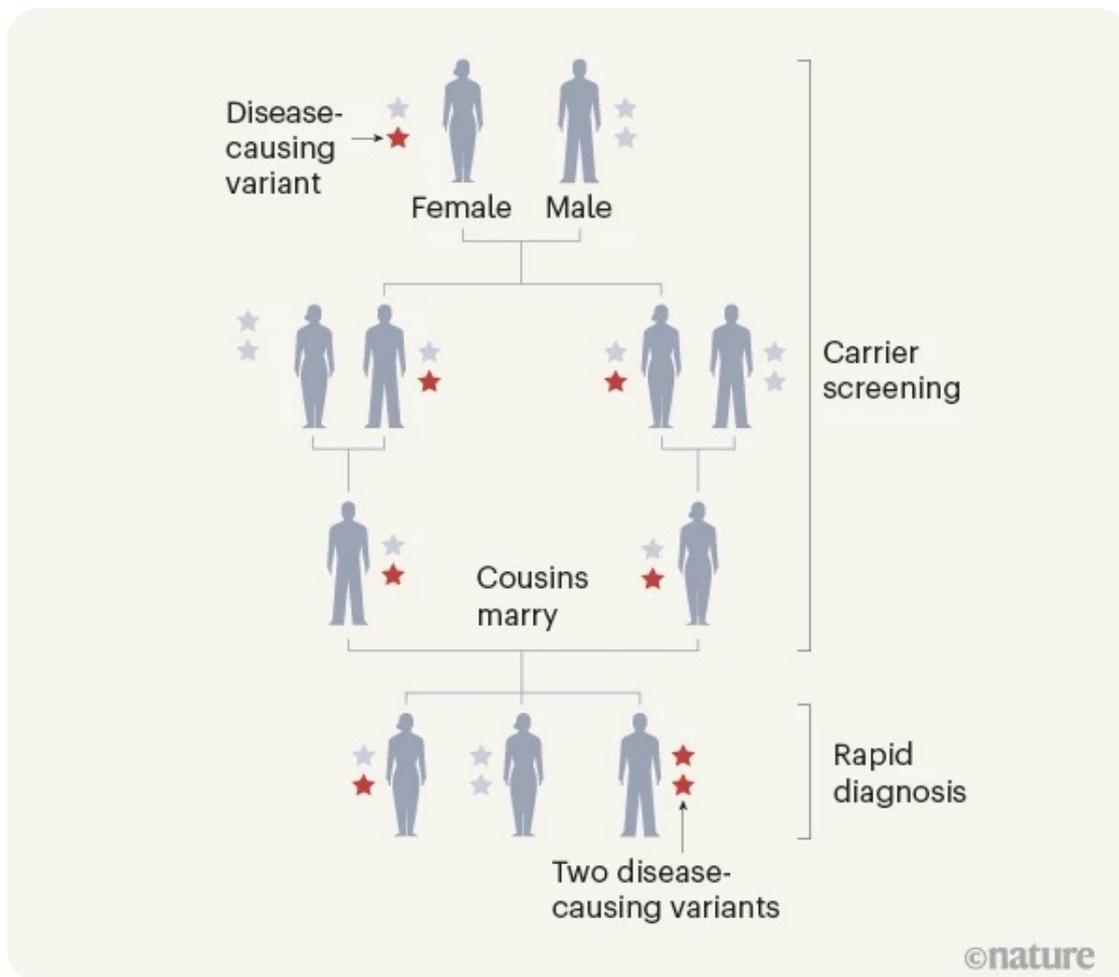
Un factor más que podría complicar la interpretación de los resultados es el apareamiento selectivo: cuando los individuos se aparean con otros que tienen medidas de rasgos similares, siendo la altura humana un ejemplo clásico. Se sabe que el apareamiento selectivo sesga las estimaciones de heredabilidad y correlación genética, y su impacto en las estimaciones basadas en BHR aún no se ha evaluado completamente.

El estudio de Weiner y sus colegas indica que las variantes raras contribuirán relativamente poco a la heredabilidad de la enfermedad a nivel de la población. Pero estas variantes raras aún podrían ser valiosas a considerar cuando se trata de desarrollar tratamientos. En apoyo de esta idea, los genes conservados evolutivamente en los que los efectos de variantes raras tienden a agruparse a menudo codifican proteínas que pueden ser atacadas por medicamentos.

Aunque emocionante, el potencial de los hallazgos de Weiner y sus colegas para traducirse a la clínica sigue siendo especulativo por ahora. Pero no hay necesidad de especular sobre la importancia de su trabajo para la biología básica: los autores han aclarado algunos aspectos fundamentales de la genética de rasgos complejos.



Cómo los diferentes tipos de mutación genética contribuyen a rasgos complejos.



Detección de enfermedades mendelianas. Las enfermedades mendelianas recesivas son aquellas que surgen cuando una persona lleva dos copias de una variante genética causante de la enfermedad. En este hipotético árbol genealógico, dos niños heredan una copia de una variante causante de enfermedad de su madre, y una copia de una variante no dañina de su padre. A su vez, cada uno transmite una copia de la variante causante de la enfermedad a sus hijos. Si estos primos (o dos personas cualesquiera portadoras de la variante) tuvieran hijos, existe la posibilidad de que cada descendencia herede dos copias y, por lo tanto, desarrolle la enfermedad. La secuencia del genoma humano transformó nuestra capacidad para identificar variantes causantes de enfermedades. Hoy en día, las personas pueden ser examinadas para determinar si portan tal variante, y las personas que tienen la enfermedad pueden ser diagnosticadas rápidamente a través de la secuenciación del genoma.

Luke M. Evans & Pamela N. Romero Vilella. Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00272-1>

Mathieson, I. & McVean, G. Nature Genet. 44, 243–246 (2012).

Weiner, D. J. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05684-z> (2023).

Yang, J. et al. Nature Genet. 47, 1114–1120 (2015).

Finucane, H. K. et al. Nature Genet. 47, 1228–1235 (2015).

Bulik-Sullivan, B. et al. Nature Genet. 47, 1236–1241 (2015).

Lee, S., Abecasis, G. R., Boehnke, M. & Lin, X. Am. J. Hum. Genet. 95, 5–23 (2014).

Pasaniuc, B. & Price, A. L. Nature Rev. Genet. 18, 117–127 (2017).

The 1000 Genomes Project Consortium. Nature 526, 68–74 (2015).

The ENCODE Project Consortium et al. Nature 583, 693–698 (2020).

Mackay, T. F. C. Nature Rev. Genet. 15, 22–33 (2014).

Silventoinen, K., Kaprio, J., Lahelma, E., Viken, R. J. & Rose, R. J. Am. J. Hum. Biol. 15, 620–627 (2003).

Border, R. et al. Nature Commun. 13, 660 (2022).

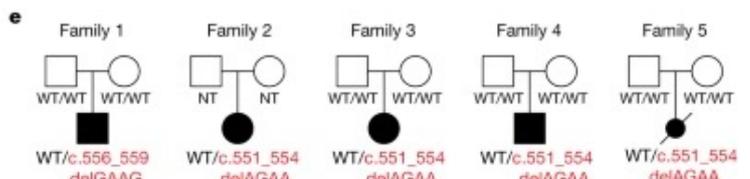
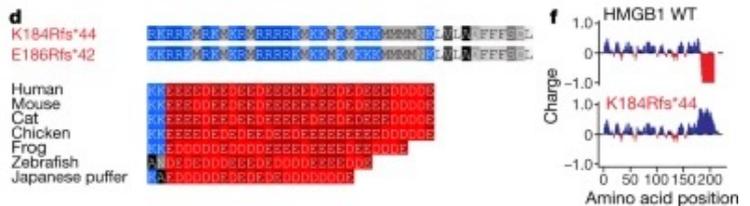
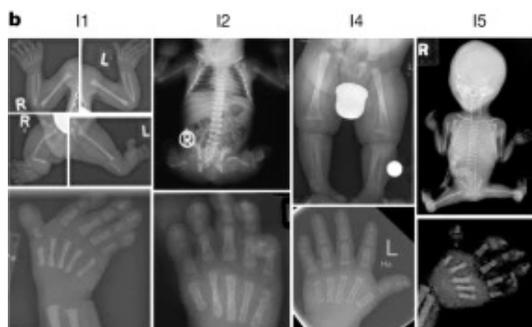
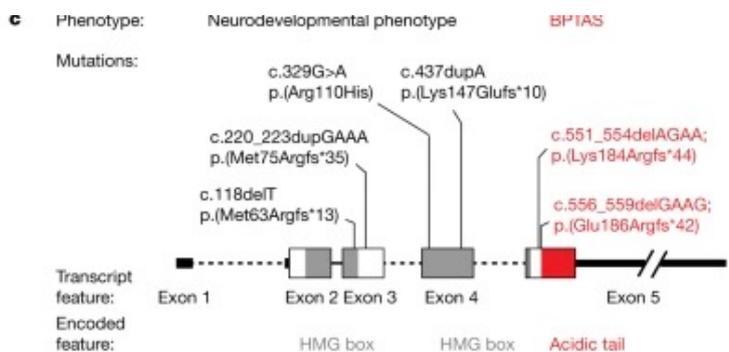
Separación de fases aberrantes y disfunción nucleolar en enfermedades genéticas raras

.....

Miles de variantes genéticas en genes codificadores de proteínas se han relacionado con enfermedades. Sin embargo, se desconoce el impacto funcional de la mayoría de las variantes, ya que ocurren dentro de regiones proteicas intrínsecamente desordenadas que tienen funciones mal definidas. Las regiones intrínsecamente desordenadas pueden mediar la separación de fases y la formación de condensados biomoleculares, como el nucléolo. Esto sugiere que las mutaciones en proteínas desordenadas pueden alterar las propiedades y funciones del condensado. **Martin A. Mensah et al** muestran que un subconjunto de variantes asociadas a la enfermedad en regiones desordenadas altera la separación de fases, causan una partición incorrecta en el nucléolo e interrumpen la función nucleolar. Descubrieron variantes *de novo* de cambio de marco en HMGB1 que causan braquifalancia, polidactilia y síndrome de aplasia tibial, un síndrome de malformación compleja extremadamente raro. Los cambios de marco reemplazan la cola ácida intrínsecamente desordenada de HMGB1 con una cola básica rica en arginina. La cola mutante altera la separación de fases de HMGB1, mejora su partición en el nucléolo y causa disfunción nucleolar. Construyeron un catálogo de más de 200 000 variantes en colas carboxi-terminales desordenadas e identificaron más de 600 cambios de marco que crean colas básicas ricas en arginina en factores de transcripción y otras proteínas. Para 12 de las 13 variantes asociadas a la enfermedad probadas, la mutación mejoró la partición en el nucléolo, y varias variantes alteraron la biogénesis del ARNr. Estos datos identifican la causa de un síndrome complejo raro y sugieren que un gran número de variantes genéticas pueden desregular los nucléolos y otros condensados biomoleculares en humanos.

Las enfermedades monogénicas y comunes se asocian frecuentemente con mutaciones en las proteínas reguladoras transcripcionales, incluidos los factores de transcripción de unión al ADN. Sin embargo, se desconoce el impacto funcional de la mayoría de estas mutaciones, y muchas enfermedades complejas aún carecen de un componente genético subyacente claro.

Inicialmente los autores se propusieron identificar las bases moleculares de la braquifalancia, la polidactilia y el síndrome de aplasia/hipoplasia tibial (BPTAS; identificador de base de datos de herencia mendeliana en línea en el hombre: 609945), un síndrome de malformación compleja extremadamente raro con una etiología molecular aún desconocida. Durante el estudio, cinco individuos (I1-I5) fueron diagnosticados con BPTAS. Los cinco exhibieron un fenotipo esquelético distinto, incluyendo miembros inferiores cortos y malformados caracterizados por aplasia tibial o hipoplasia, polisindactilia preaxial y contracturas de articulaciones grandes. En los cinco individuos, las anomalías de los miembros superiores fueron menos graves en comparación con las de los miembros inferiores, e incluyeron braquidactilia o braquifalancia de los dedos con una longitud irregular de los dedos. El radio y cúbito cortos y las contracturas o pterigión de las articulaciones del codo estaban presentes en cuatro de cada cinco individuos. Todos los individuos con BPTAS diagnosticados también presentaron características craneofaciales, neurológicas y genitourinarias distintas.



Los cambios de marco *de novo* en HMGB1 causan BPTAS.

Mensah, M.A., Niskanen, H., Magalhaes, A.P. et al. Aberrant phase separation and nucleolar dysfunction in rare genetic diseases. *Nature* (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05682-1>

Predicción de la frecuencia de recombinación a partir de la distancia del mapa genético

• • • • •

La unidad de mapa es una de las medidas clave en genética e indica el número esperado de cruces entre dos *loci*. La distancia del mapa se estima a partir de la frecuencia de recombinación observada utilizando funciones de mapeo, las más utilizadas de ellas, Haldane y Kosambi, que se desarrollaron en el momento en que el número de marcadores era bajo y los cruces no observados tenían un efecto sustancial en las fracciones de recombinación. En los datos de marcadores de alta densidad contemporáneos, la probabilidad de múltiples cruces entre *loci* adyacentes es insignificante y diferentes funciones de mapeo producen el mismo resultado, es decir, la frecuencia de recombinación entre *loci* adyacentes es igual a la distancia del mapa en Morgans. Sin embargo, los mapas de enlace de alta densidad contienen un problema de interpretación: la distancia del mapa durante un largo intervalo es aditiva y su asociación con la frecuencia de recombinación no está definida. **Mikko Kivikoski, Pasi Rastas, Ari Löytynoja y Juha Merilä** demuestran con mapas de enlace de alta densidad de humanos y peces espinosos que los inversos de las funciones de mapeo de Haldane y Kosambi subpredicen sistemáticamente las frecuencias de recombinación desde la distancia del mapa.

Para remediar esto, formulan una función por partes que produce predicciones más precisas de la frecuencia de recombinación desde la distancia del mapa. Estos resultados demuestran que la asociación entre la distancia del mapa y la frecuencia de recombinación depende del contexto y no tiene una solución universal.

Los cruces en la meiosis rompen el vínculo físico entre los *loci* y permiten la formación de cromosomas recombinantes y aseguran la segregación cromosómica en la meiosis I. Aunque los cruces y las recombinaciones resultantes se han estudiado

durante más de cien años, desde Sturtevant en 1913, muchas preguntas relacionadas siguen sin respuesta. Debido a su profunda importancia en la reproducción sexual, los esfuerzos de investigación sustanciales se han centrado en comprender mejor la variación entre organismos e individuales de la tasa de cruce, y, por otro lado, se han utilizado tecnologías recientes para detectar recombinaciones a nivel de gametos. Los cruces también tienen implicaciones para las propiedades estadísticas esenciales en la genética de poblaciones, como la varianza de la relación genética. Sin embargo, un aspecto que ha ganado poca atención en la era de la secuenciación de alto rendimiento es la interpretación de las distancias del mapa genético.

Los gametos recombinantes o la descendencia se pueden utilizar para construir mapas de enlace que cuantifiquen el orden físico y la distancia del mapa (es decir, el número esperado de cruces) entre *loci*. Las distancias del mapa se estiman con funciones de mapeo que intentan tener en cuenta la no aditividad de las frecuencias de recombinación debido a múltiples cruces entre *loci* adyacentes. Las dos funciones cartográficas más reconocidas son probablemente las de Haldane de 1919 y Kosambi de 1944. Sin embargo, los métodos modernos de secuenciación y el aumento de la densidad de marcadores han reducido la utilidad de estas funciones en la reconstrucción del mapa de vinculación; la probabilidad de múltiples cruces entre *loci* adyacentes estrechamente posicionados es insignificante y todas las funciones de mapeo producen esencialmente el mismo resultado, $r=d$, donde r es la frecuencia de recombinación y d es la distancia del mapa en Morgans. Las distancias del mapa se estiman solo para *loci* adyacentes aditivos. En consecuencia, las frecuencias de recombinación en distancias cartográficas intermedias o largas (por ejemplo, 50 cM) no siguen ninguna asociación simple.

Aunque la importancia de las funciones de mapeo en la construcción del mapa de enlace ha disminuido con el tiempo con el aumento del acceso a datos de marcadores densos, las funciones de mapeo inverso se han utilizado recientemente para predecir el barajado genético en la meiosis y a partir de eso la varianza en la relación genética. Es técnicamente trivial traducir la distancia del mapa a la frecuencia de recombinación con una función inversa de mapeo, pero como todas las funciones de mapeo producen efectivamente el mismo mapa para datos de alta densidad, no está claro qué función de mapeo inverso usar. **Veller et al** observaron en 2022 que la varianza empírica en la relación genética entre sujetos humanos (*Homo sapiens*) no coincidía con las predichas con la inversa de la función de Kosambi, lo que indica que la inversa de la función de Kosambi no es válida para traducir las distancias del mapa en frecuencias de recombinación.

Los autores muestran, con datos empíricos de *Homo sapiens*, *Pungitius pungitius* y *Gasterosteus aculeatus*, que la inversa de Kosambi, Haldane o las funciones de mapeo lineal no traducen correctamente las distancias del mapa aditivo a las frecuencias de recombinación. Con ese fin, proponen un nuevo enfoque para traducir las distancias del mapa a frecuencias de recombinación utilizando una función por partes basada en la probabilidad de que no haya cruces entre los marcadores.

Kivikoski, M., Rastas, P., Löytynoja, A. et al. Predicting recombination frequency from map distance. *Heredity* 130, 114-121 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41437-022-00585-3>

Los niños nacidos por edición genética CRISPR son criaturas imperfectas de alto riesgo

.....

Mientras la sociedad lidia con las implicaciones sociales y éticas de la edición hereditaria del genoma, los obstáculos técnicos aún abundan. Más de cuatro años después de que nacieran los primeros niños con genomas editados, las técnicas de edición del genoma aún no son lo suficientemente seguras como para ser utilizadas en embriones humanos destinados a la reproducción, anunciaron los organizadores de la Tercera Cumbre Internacional sobre Edición del Genoma Humano al concluir la reunión. “La edición hereditaria del genoma humano sigue siendo inaceptable en este momento”, dijeron en un comunicado emitido el 8 de marzo. “No se ha establecido evidencia preclínica de la seguridad y eficacia de la edición hereditaria del genoma humano, ni se ha concluido la discusión social y el debate político”.

La declaración se produjo al final de un día de discusión y debate en la reunión en Londres sobre el potencial de alterar los genomas de embriones o células reproductivas, llamadas gametos, de manera que se transmitirían a las generaciones futuras. Muchas de las charlas en la reunión se centraron en desafíos técnicos y científicos, como las consecuencias inciertas de romper ambas hebras de la doble hélice del ADN, un paso necesario en algunas formas de edición del genoma, en embriones.

Algunos investigadores han argumentado que la edición hereditaria del genoma podría ayudar a las personas que portan enfermedades genéticas a evitar transmitir esas afecciones a sus hijos. En muchos casos, esto ya se puede hacer combinando la fertilización *in vitro* con pruebas de los embriones resultantes para un trastorno genético dado. Pero eso no siempre es una opción, como cuando todos los embriones de una pareja inevitablemente heredarán el trastorno genético, o cuando todos los embriones disponibles portan los genes responsables.

Además de abordar preocupaciones más amplias sobre la ética y la justicia social, la edición de embriones requeriría una plataforma de edición del genoma segura

y efectiva para minimizar las posibilidades de daño al embrión, al niño resultante y a cualquier descendiente. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones sobre la edición del genoma en embriones se han realizado utilizando modelos animales como ratones, que podrían no reflejar con precisión lo que sucede en embriones humanos. Y, aunque las posibles terapias de edición del genoma se han estudiado ampliamente en células humanas adultas, los embriones podrían responder de manera diferente que las células adultas al daño del ADN causado por algunas de las herramientas.

Solo un puñado de laboratorios han intentado editar directamente los genomas de embriones humanos utilizando el popular sistema de edición CRISPR-Cas9, y varios de ellos presentaron resultados preocupantes en la cumbre.

La edición de genes CRISPR en embriones humanos causa caos cromosómico. La enzima Cas9 funciona rompiendo ambas hebras de ADN en un sitio designado por una pieza guía de ARN. Luego, la célula repara la rotura, ya sea utilizando un mecanismo propenso a errores que une los dos extremos pero a veces elimina o inserta algunas letras de ADN en el proceso, o reemplazando el ADN faltante con una secuencia copiada de una plantilla proporcionada por el investigador. Las roturas de ADN creadas por Cas9 en embriones generalmente se reparan usando la vía propensa a errores.

Las roturas de doble cadena hechas por Cas9 tienen consecuencias. La bióloga del desarrollo **Kathy Niakan**, ahora en la Universidad de Cambridge, Reino Unido, relató que su laboratorio encontró que algunos embriones humanos perdieron grandes regiones de cromosomas cuando fueron editados usando CRISPR-Cas9. **Shoukhrat Mitalipov**, biólogo reproductivo de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón en Portland, también dijo que su equipo había encontrado grandes deleciones de ADN en el sitio de edición en embriones humanos, y que estas deleciones podrían no detectarse utilizando pruebas estándar.

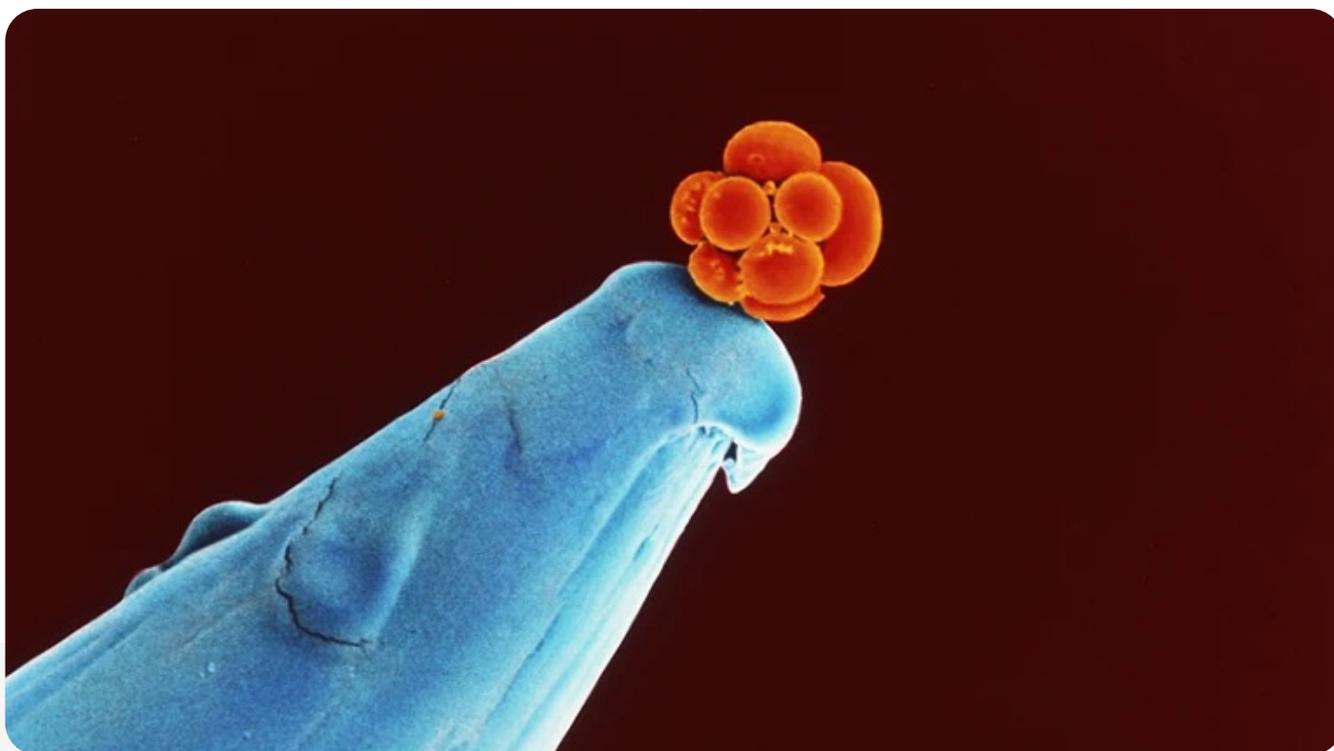
Alrededor del 40% de los embriones en estudios de edición del genoma no pudieron reparar el ADN roto. Más de un tercio de esos embriones continuaron desarrollándose, lo que resultó en la pérdida o ganancia de piezas de cromosomas en algunas células. Eso podría dañar la salud del niño si se permitiera que tales embriones se desarrollaran aún más.

Hay variaciones más recientes de la edición CRISPR-Cas9 que no rompen ambas hebras de la hélice del ADN. La edición base, por ejemplo, puede convertir una sola letra de ADN en otra, y una técnica llamada edición principal permite a los investigadores insertar secuencias de ADN de manera más predecible que cuando se usa CRISPR-Cas9. Ninguno de estos métodos causa roturas de doble cadena, pero no han sido tan estudiados y optimizados como las herramientas CRISPR-Cas9. El biólogo del desarrollo **Yuyu Niu**, de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Kunming, en China, informó que un tipo de editor de bases no causó mutaciones de ADN fuera del objetivo

en embriones de macaco rhesus (*Macaca mulatta*), pero sí causó mutaciones de ARN no deseadas.

Una alternativa a la edición de embriones sería editar gametos, como óvulos y espermatozoides, o las células madre que los originan. Esto también evitaría las preocupaciones de que los esfuerzos para editar embriones podrían no tener éxito en todas las células del embrión, lo que resultaría en una mezcla de células editadas y no editadas. Varios investigadores en la cumbre informaron sobre el progreso hacia la generación de gametos editados en el laboratorio, pero hacer esto con células humanas destinadas a usos reproductivos todavía plantea desafíos.

Los organizadores de la cumbre instaron a los investigadores a continuar explorando cada una de estas opciones, incluso cuando los responsables políticos y el público discuten qué restricciones deben imponerse a la edición hereditaria del genoma.



Un embrión humano en la etapa de 16 células en la punta de un alfiler. Las técnicas de edición del genoma aún no son lo suficientemente seguras como para ser utilizadas en embriones destinados a la reproducción. Crédito: Dr. Yorgos Nikas/Science Photo Library.

Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00756-0>

El sexo y la edad afectan la expresión génica circadiana

•••••
El reloj circadiano sincroniza los procesos biológicos internos con las señales externas de 24 horas (como la luz del día y la alimentación), y las interrupciones en el reloj se han asociado con la enfermedad. Ahora, un artículo en *Science* informa que la expresión génica circadiana en humanos se ve afectada por el sexo y la edad, hallazgos que podrían explicar la prevalencia diferencial de la enfermedad entre estos grupos y tener implicaciones para el tratamiento.

Talamanca, L. et al. Sex-dimorphic and age-dependent organization of 24-hour gene expression rhythms in humans. *Science* 379, 478–483 (2023).

Un código genético intercambiado previene las infecciones virales y la transferencia de genes

• • • • •

Se ha propuesto la ingeniería del código genético de un organismo para proporcionar un cortafuegos de los ecosistemas naturales mediante la prevención de infecciones virales y la transferencia de genes. Sin embargo, numerosos virus y elementos genéticos móviles codifican partes del aparato traslacional, lo que podría hacer que un firewall basado en código genético sea ineficaz. **Akos Nyerges, Svenja Vinke, Regan Flynn, Siân V. Owen** y colegas muestran que tales ARN de transferencia móvil (ARNt) permiten la transferencia de genes y permiten la replicación viral en *Escherichia coli* a pesar de la eliminación de todo el genoma de 3 de los 64 codones y los genes previamente esenciales del ARNt afín y del factor de liberación. También establecen un cortafuegos genético mediante el descubrimiento de ARNt virales que proporcionan una reasignación de codones excepcionalmente eficiente que permite desarrollar células portadoras de un código genético intercambiado por aminoácidos que reasigna dos de los seis codones de serina a leucina durante la traducción. Este código genético intercambiado de aminoácidos hace que las células sean resistentes a las infecciones virales al traducir erróneamente los proteomas virales y evita el escape de información genética sintética mediante la dependencia modificada de codones de serina para producir proteínas que requieren leucina. Como estas células pueden tener una ventaja selectiva sobre los organismos silvestres debido a la resistencia al virus, también reutilizaron un tercer codón para biocontener este huésped resistente al virus a través de la dependencia de un aminoácido que no se encuentra en la naturaleza. Estos resultados pueden proporcionar la base para una estrategia general para hacer que cualquier organismo sea resistente de manera segura a todos los virus naturales y evitar que la información genética fluya dentro y fuera de los organismos genéticamente modificados.

El código genético permite a los organismos intercambiar funciones a través de la transferencia horizontal de genes (HGT) y permite la expresión génica recombinante en huéspedes heterólogos. Sin embargo, el lenguaje compartido del mismo código permite la

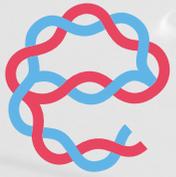
propagación no deseada de genes de resistencia a antibióticos, herbicidas y pesticidas y permite que los virus causen enfermedades. Al explotar la naturaleza compartida del código genético, las tecnologías de ADN recombinante revolucionaron nuestra capacidad de producir moléculas pequeñas, péptidos, productos biológicos y enzimas en grandes cantidades; sin embargo, los cultivos celulares de producción permanecieron susceptibles a la contaminación viral. La contaminación viral en cultivos celulares sigue siendo un riesgo real con graves consecuencias: en las últimas cuatro décadas, se documentaron docenas de casos de contaminación viral en la industria. HGT también amenaza el uso seguro de organismos genéticamente modificados (OGM) al permitir la propagación de su información genética modificada en los ecosistemas naturales. A pesar del impacto de las infecciones virales y la HGT y el creciente papel económico y social de los OGM y el ADN recombinante, hasta ahora, no existe ninguna tecnología que pueda prevenir las infecciones virales y el escape de información genética modificada genéticamente de los sistemas biológicos modificados genéticamente. Se cree ampliamente que los organismos genómicamente recodificados, cuyos genomas han sido sistemáticamente rediseñados para conferir un código genético alternativo, ofrecerían aislamiento genético de los ecosistemas naturales al obstruir la traducción de material genético transferido horizontalmente, incluyendo resistencia tanto a infecciones virales como a HGT. De hecho, la eliminación de todo el genoma de los codones de parada TAG y el factor de liberación 1 (RF1) de *E. coli*, que suprime la capacidad de las células para terminar la traducción en los codones de parada TAG, proporciona una resistencia sustancial pero no completa a los bacteriófagos. Más recientemente, se creó una cepa de *E. coli*, Syn61Δ3, con un genoma sintético recodificado en el que todas las instancias anotadas de dos codones de serina, TCG y TCA (juntos TCR), y el codón de parada TAG fueron reemplazados por alternativas sinónimas, y los genes correspondientes de ARNt de serina (serU y serT) y RF1 (prfA) se eliminaron. Aunque el código genético comprimido de Syn61Δ3 proporcionó

resistencia a cinco virus, no pudo evitar el escape de su información genética modificada.

Sin embargo, a pesar de la resistencia potencialmente amplia a la transferencia de virus y genes de los códigos genéticos comprimidos y la aplicabilidad industrial generalizada de estos organismos, la forma en que el material genético natural podría violar la resistencia basada en códigos genéticos seguía sin respuesta. Numerosos virus y elementos genéticos móviles codifican partes del aparato traslacional, que van desde genes de ARNt individuales y factores de liberación hasta carecer solo de genes ribosómicos. Estos genes permiten que los elementos genéticos móviles reduzcan su dependencia de los procesos traslacionales del huésped. Por lo tanto, la presión de selección planteada por el código genético comprimido de organismos genómicamente recodificados podría facilitar la rápida evolución de virus y elementos genéticos móviles capaces de cruzar una barrera basada en códigos genéticos. En este trabajo, los autores muestran que los genes de ARNt transferidos horizontalmente pueden sustituir fácilmente a los ARNt celulares y, por lo tanto, abolir la resistencia basada en códigos genéticos a las infecciones virales y HGT. Proporcionan un ejemplo de un huésped bacteriano biocontenido resistente a virus que previene la HGT entrante y saliente, lo que allana el camino hacia la ingeniería de líneas celulares resistentes a múltiples virus de cualquier organismo y el uso seguro de OGM en entornos naturales al eliminar HGT.

Nyerges, A., Vinke, S., Flynn, R. et al. A swapped genetic code prevents viral infections and gene transfer. *Nature* 615, 720–727 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05824-z>



euroespes
health

6 EPIGENÉTICA

Herencia de marcas de ADN epigenético estudiadas en un nuevo modelo de ratón



Existe un debate sobre cómo las marcas epigenéticas, como los grupos metilo en el ADN, pueden transmitirse de padres a hijos. Un modelo de ratón que involucra la metilación del ADN dirigido equipará mejor a los investigadores para estudiar este proceso.

La obesidad de los padres, las dietas pobres en nutrientes o el estrés pueden comprometer la salud de los hijos, y potencialmente de los nietos, a través de la herencia de “modificaciones epigenéticas”. Estos cambios bioquímicos en el ADN o las proteínas histonas asociadas, la adición de grupos metilo o acetilo, por ejemplo, afectan la expresión génica, el tipo de célula y más, sin alterar la secuencia de ADN. Las modificaciones epigenéticas pueden surgir en respuesta a señales ambientales y se transmiten a generaciones posteriores en óvulos y espermatozoides. **Takahashi et al** presentan un modelo de ratón en el que la metilación se induce en sitios específicos en el ADN, y demuestran que este enfoque puede usarse para abordar preguntas mecanicistas apremiantes sobre dicha herencia epigenética transgeneracional (TGI).

Hay dos fases en la vida de un mamífero durante las cuales se eliminan la mayoría de las marcas epigenéticas y luego se restablecen para garantizar una regulación celular adecuada, un proceso llamado reprogramación del epigenoma. El primero es en el desarrollo de espermatozoides y óvulos, comenzando con precursores llamados células germinales primordiales (PGC), y el segundo es en embriones inmediatamente después de la fertilización. Para que ocurra

TGI, los genes deben “recordar” las marcas epigenéticas que tenían anteriormente, lo que les permite escapar del borrado completo durante la reprogramación del epigenoma. Hasta ahora, solo un puñado de estudios han proporcionado evidencia para TGI. Las secuencias de ADN en las que las bases de citosina y guanina se encuentran una al lado de la otra (conocidas como sitios CpG) son sitios comunes de metilación del ADN. Estos se pueden agrupar en regiones genómicas llamadas islas CpG; estas islas se encuentran típicamente en secuencias no codificantes de proteínas llamadas promotores que impulsan la expresión génica. A diferencia de los sitios individuales de CpG, las islas de CpG son típicamente no metiladas. El grupo de Takahashi desarrolló previamente una técnica para introducir un fragmento de ADN que carece de sitios CpG en una isla CpG en células madre humanas. Encontraron que el fragmento indujo la metilación de toda la región. Sorprendentemente, las marcas de metilación se conservaron después de que se eliminó el fragmento de ADN libre de CpG, y durante la posterior división y diferenciación celular.

Takahashi et al ampliaron este enfoque *in vitro* para estudiar TGI en ratones. Comenzaron en cultivo, utilizando células madre embrionarias de ratón, que se aíslan de embriones tempranos y pueden dar lugar a todas las células del cuerpo. Se dirigieron a las islas CpG en promotores para los genes *Ankrd26* o *Ldlr*, los cuales regulan aspectos del metabolismo. Luego inyectaron las células editadas en embriones de ocho células, para dar lugar a “ratones mosaico” formados por células normales y editadas por metilación.

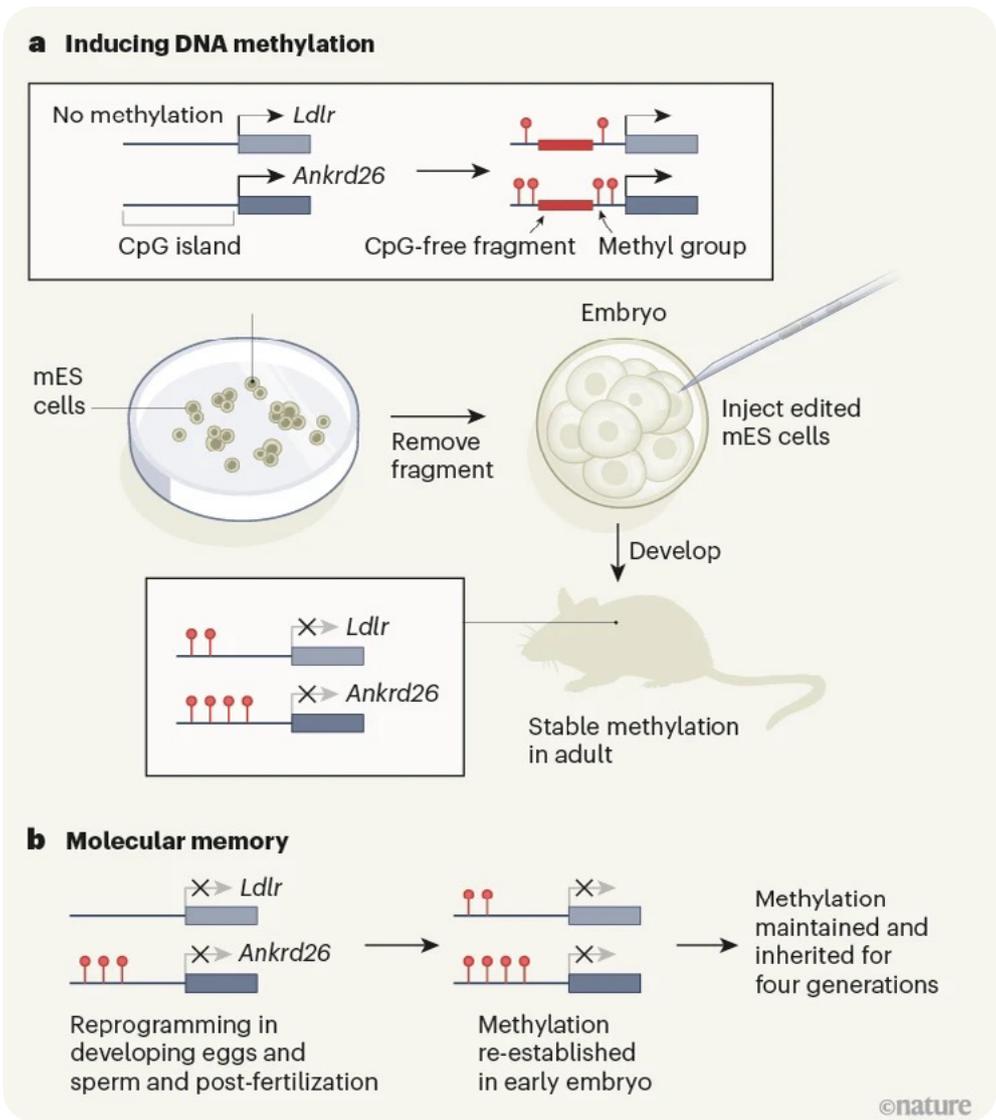
La metilación de los promotores se asocia con la represión (silenciamiento) de la expresión génica. Takahashi y sus colegas encontraron que la metilación inducida del ADN y el silenciamiento asociado de la expresión de *Ankrd26* o *Ldlr* se mantuvo de manera estable durante el desarrollo embrionario, y dio como resultado ratones adultos que tenían rasgos metabólicos anormales: obesidad en los ratones editados por *Ankrd26* y niveles altos de colesterol en los ratones editados por *Ldlr*. A continuación, los autores demostraron que la metilación del ADN adquirida podría transmitirse de padres a hijos a través de al menos cuatro generaciones. Las marcas se conservaron en células somáticas (de tejidos distintos de los óvulos, el espermatozoide y sus precursores), en el ADN heredado tanto de madres como de padres.

Los investigadores demostraron que la represión de la expresión de *Ankrd26* se asoció con otras modificaciones epigenéticas indicativas de cromatina inactiva (el complejo que empaqueta el ADN alrededor de las histonas en el núcleo, que, cuando está inactivo, se asocia con el silenciamiento génico). Los descendientes de estos animales, como la primera generación, eran obesos.

Inesperadamente, las islas CpG metiladas en cada promotor se alteraron de manera diferente durante la reprogramación del epigenoma. La isla en el promotor *Ldlr* se desmetiló en PGC, y esta falta de metilación se mantuvo en óvulos y espermatozoides maduros y a través de la segunda ventana de reprogramación después de la fertilización. El patrón hereditario de metilación del promotor finalmente se restableció en el embrión temprano. Por el contrario, la isla *Ankrd26* CpG solo se desmetiló parcialmente en PGC, óvulos y embriones posteriores a la fertilización. El patrón fue más variable en los espermatozoides, con algunos ratones editados por *Ankrd26* que muestran desmetilación parcial en los espermatozoides, y otros que muestran altos niveles de metilación del ADN en aproximadamente la mitad de los espermatozoides y desmetilación casi total en la otra mitad. Independientemente de la situación en los espermatozoides, el patrón de metilación se restableció en el embrión temprano. Por lo tanto, en lugar de heredar las marcas de metilo, este modelo de ratón indica que una memoria de metilación del ADN permite TGI.

Dos preguntas obvias surgen de estos hallazgos: ¿cuáles son los mecanismos que protegen a la isla *Ankrd26* CpG de la desmetilación y qué constituye esta memoria de metilación? Para responder a estas preguntas, los modelos de ratón de los autores deben caracterizarse aún más para examinar otros factores que podrían contribuir a la TGI. Por ejemplo, se justifica un examen de las interacciones entre la cromatina y los ARN no codificantes en períodos clave de reprogramación, con o sin el fragmento de ADN libre de CpG.

Los mecanismos también pueden involucrar secuencias de ADN vecinas. A veces, una copia de un gen se silencia permanentemente (un fenómeno conocido como impronta), lo que implica que el gen escape de la reprogramación del epigenoma después de la fertilización. En algunos casos, la capacidad de los genes impresos para escapar de esta ventana de reprogramación depende de que los elementos de ADN llamados retrotransposones estén cerca. Además, los genes impresos están "aislados" por la proteína CTCF, lo que evita que los elementos del ADN fuera de la región aislada afecten a los genes. Para explorar estas posibilidades se examinaron las secuencias de ADN para el ratón *Ankrd26* y *Ldlr*, e identificaron retrotransposones en todos los genes, junto con sitios de unión adyacentes al promotor para CTCF. Las secuencias de ADN conocidas como elementos transponibles a menudo albergan sitios de unión a CTCF; estos elementos pueden influir en la propagación de modificaciones epigenéticas a través de la cromatina. Se postuló que persiste una memoria molecular de la metilación de la isla CpG, tal vez involucrando una combinación única de retrotransposones, elementos transponibles y CTCF alrededor de un promotor dado que dicta qué tan bien protegido está de la reprogramación del epigenoma. También se deben considerar los efectos que la edición de metilación tiene en el cuerpo en general. Por ejemplo, los rasgos metabólicos que surgen en los animales de Takahashi y sus colegas pueden conducir a cambios epigenéticos generalizados, lo que podría contribuir a la TGI observada. Y *Ankrd26* se expresa normalmente en espermatozoides inmaduros y en los ovarios, por lo que es posible que el silenciamiento de *Ankrd26* contribuya a alteraciones en la reprogramación del epigenoma.



Inducir la metilación del ADN para estudiar la herencia epigenética transgeneracional.

Las secuencias de ADN que impulsan la expresión génica a menudo contienen regiones llamadas islas CpG, en las que los grupos metilo (que están asociados con la represión génica) están ausentes del ADN. A) Takahashi et al editaron las islas CpG de dos genes metabólicos, *Ldlr* y *Ankrd26*, en células madre embrionarias de ratón (células mES). Agregaron un fragmento libre de CpG a la isla (primera caja del recuadro), que indujo metilación en la región circundante. Luego retiraron el fragmento e inyectaron las células en embriones. Esta manipulación condujo a la metilación de las islas CpG, en diferentes grados para cada gen. La metilación se mantuvo estable incluso cuando los embriones se desarrollaron en ratones adultos (segunda caja de recuadro). B) Los grupos metilo se borran típicamente del genoma durante dos ventanas de reprogramación: primero, en el desarrollo de óvulos y espermatozoides; y segundo, inmediatamente después de la fertilización. Sin embargo, no todas las marcas de metilo se perdieron de la isla *Ankrd26* durante la reprogramación y, a diferencia de otras regiones, las marcas de metilo no se restablecieron en ninguna de las islas entre las dos ventanas de reprogramación (no se muestra). La metilación se restableció completamente en embriones tempranos, lo que indica una memoria molecular de la metilación inducida, que se heredó al menos cuatro generaciones de animales.

Nature 615, 800-802 (2023). doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00708-8>

Takahashi, Y. et al. Cell 186, 715-731 (2023).

El envejecimiento del ARNm da forma al metiloma Cap2 en el ARNm de mamíferos



La estructura de la tapa del ARNm es un sitio importante de metilación dinámica del ARNm. Las tapas de ARNm existen en la forma Cap1 o Cap2, dependiendo de la presencia de 2'-O-metilación en el primer nucleótido transcrito o en el primer y segundo nucleótido transcrito, respectivamente. Sin embargo, la identidad de los ARNm que contienen Cap2 y la función de Cap2 no están claras. **Vladimir Despic** y **Samie R. Jaffrey** describen CLAM-Cap-seq, un método para el mapeo y cuantificación de Cap2 en todo el transcriptoma. Encontraron que a diferencia de otras modificaciones epitranscriptómicas, Cap2 puede ocurrir en todos los ARNm. Cap2 se forma a través de una conversión lenta y continua de ARNm de Cap1 a Cap2 a medida que los ARNm envejecen en el citosol. Como resultado, Cap2 se enriquece en ARNm de larga vida.

Grandes aumentos en la abundancia de Cap1 conducen a la activación de RIG-I, especialmente en condiciones en las que la expresión de RIG-I aumenta. La metilación de Cap1 a Cap2 reduce notablemente la capacidad de los ARN para unirse y activar RIG-I. La lenta tasa de metilación de Cap2 permite que Cap2 se acumule en los ARNm del huésped, pero asegura que se produzcan niveles bajos de Cap2 en los ARN virales recién expresados. En general, estos resultados revelan un papel inmunoestimulante para Cap1, y que Cap2 funciona para reducir la activación de la respuesta inmune innata.

La estructura de la tapa del ARNm es un componente crítico de los ARNm eucariotas, pero varía entre las transcripciones en función de su estado de metilación. Cada estructura de tapa comprende una tapa N7-metilguanosina (m7G) en el extremo 5' del ARNm, adyacente al primer nucleótido transcrito. Durante la biogénesis del ARNm, el primer nucleótido de todos los ARNm se convierte en 2'-O-metilado (Nm) por la cap metiltransferasa 1 (CMTR1) para formar un terminal de ARNm modificado con Cap1 (m7G-ppp-Nm). Tras la exportación de ARNm al citosol, un subconjunto de ARNm Cap1 se somete a 2'-O-metilación de la ribosa en el segundo nucleótido por la cap metiltransferasa 2 (CMTR2) para formar extremos de ARNm 5' modificados con Cap2 (m7G-ppp-Nm-Nm).

Despic, V., Jaffrey, S.R. mRNA ageing shapes the Cap2 methylome in mammalian mRNA. *Nature* (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05668-z>

Los efectos maternos de la restricción dietética sobre la expresión y reproducción de ADN metiltransferasa (DNMT) en dos clones de *Daphnia pulex*

•••••

La herencia de marcas epigenéticas inducidas por la variación ambiental en una generación anterior es ampliamente aceptada como mediadora de la plasticidad fenotípica. Los efectos transgeneracionales que vinculan las experiencias maternas con los cambios en la morfología, la expresión génica y la historia de vida de generaciones sucesivas se conocen en muchos taxones. Si bien el número de estudios que relacionan la variación epigenética con los efectos maternos ecológicos está aumentando rápidamente, se han hecho pocos o ningún intento de investigar los mecanismos moleculares que rigen las funciones epigenéticas en el contexto de los efectos maternos ecológicamente relevantes. *Daphnia* es un modelo ideal para investigar los mecanismos epigenéticos moleculares y los efectos maternos ecológicos porque se reproducirán asexualmente en el laboratorio. También se sabe que las dafnias tienen fuertes efectos maternos, que involucran una variedad de rasgos y variables ambientales. Usando dos clones de *Daphnia pulex*, **Trenton C. Agrelius, Julia Altman y Jeffrey L. Dudycha** investigaron la plasticidad de la historia de vida y la expresión génica de la ADN metiltransferasa (Dnmt) con respecto a la limitación de alimentos dentro y entre generaciones. Encontraron una fuerte evidencia de variación genotípica de las respuestas de la historia de vida y la expresión de Dnmt a las dietas bajas en alimentos, tanto dentro como entre generaciones. En general, los efectos de la dieta de la descendencia fueron mayores que el efecto materno directo o las interacciones entre la descendencia y el entorno materno, pero la dirección del efecto materno generalmente fue en la dirección opuesta al efecto dentro de la generación. Tanto para la historia de vida como para la expresión de Dnmt, también encontraron que cuando la descendencia tenía poca comida, los efectos del entorno materno eran más fuertes que cuando la descendencia tenía una alimentación alta.

Hace un siglo, los investigadores que trabajaban en el caracol pulmonado, *Limnaea peregra*, observaron que el patrón de bobina de las conchas de la descendencia era idéntico al de la madre, independientemente del genotipo de la descendencia. Esta fue la evidencia

temprana de que las madres afectan el desarrollo embrionario y postembrionario, un fenómeno que los científicos han documentado ampliamente desde entonces. Investigaciones posteriores confirman que los efectos maternos influyen en la organización celular y la determinación del eje corporal en el desarrollo temprano, y son vitales para la iniciación y maduración de los sistemas de órganos en el desarrollo posterior. En los animales, las madres pueden alterar los fenotipos de su descendencia modificando los componentes y la composición del huevo, a través del ambiente gestacional, o postnatalmente a través de recursos y comportamiento materno.

El interés en cómo la información sobre el entorno materno puede transmitirse de generación en generación y, en última instancia, alterar los fenotipos de la descendencia ha llevado a los científicos a investigar una colección de mecanismos arraigados en la epigenética. En términos generales, la epigenética incluye cualquier cambio hereditario en la expresión y función génica que no pueda explicarse por cambios en las secuencias de ADN. La alteración de la expresión y función génica se puede lograr a través de procesos moleculares razonablemente bien definidos que activan, reducen o apagan la actividad de genes específicos. Sigue aumentando la evidencia de que la transmisión de modificaciones epigenéticas puede ser estable a través de generaciones, incluidas las inducidas a través de señales ambientales.

La mayoría de los estudios epigenéticos se centran en tres mecanismos. La metilación del ADN y la modificación de histonas que remodelan la cromatina, mientras que la otra es un proceso regulador mediado por microARNs. La dieta materna puede modificar la estructura de la cromatina, cambiar los patrones de modificación de histonas y aumentar el reclutamiento de factores de transcripción durante el desarrollo embrionario y alterar la regulación del epigenoma mediante la modulación de histonas deacetilasas. Independientemente del mecanismo estudiado, la recombinación genética presenta un posible efecto de confusión que complica los estudios de los efectos

ambientales maternos. Los sistemas de estudio que involucran la reproducción asexual eliminan esa complicación.

La literatura actual que vincula los mecanismos moleculares de la epigenética con la ecología es limitada. **Lamka et al** encontraron en 2022 que de 206 estudios que conectan la ecología con la epigenética, los cordados y las angiospermas representaron el 38% y el 41% de todas las especies estudiadas con un fuerte sesgo hacia los sistemas modelo. La mayoría de las áreas de investigación se limitaron a estudios dentro de la generación y respuestas a los cambios ambientales. Pocos estudios analizaron los efectos transgeneracionales, ya sean de origen paterno o materno. Casi todos los estudios incorporaron metilación diferencial, pero ninguno abordó los mecanismos moleculares que rigen la metilación.

Las dafnias son microcrustáceos de agua dulce ecológicamente importantes que han sido bien estudiados en el contexto de la ecología, la evolución y la genómica. Las dafnias son partenógenos cíclicos, produciendo huevos diploides partenogenéticos o haploides sexuales en respuesta a señales ambientales como el fotoperíodo, la temperatura, la abundancia de alimentos y el hacinamiento. La capacidad de responder a las señales ambientales y al ciclo reproductivo partenogenético hacen que *Daphnia* sea candidata ideal para estudiar los efectos epigenéticos transgeneracionales inducidos por el medio ambiente porque la variación dentro de los clones se debe inequívocamente a la plasticidad.

La dafnia tiene fuertes efectos maternos en los que la dieta y la edad pueden alterar la resistencia a las enfermedades y los rasgos de la historia de vida durante múltiples generaciones. La exposición a señales de depredadores puede inducir defensas morfológicas en generaciones futuras y también alteran los rasgos y el comportamiento de la historia de vida. Además, los estresores ambientales abióticos como la salinidad, la contaminación por metales elementales pesados y la exposición a la radiación inducen efectos epigenéticos transgeneracionales.

La evidencia tanto de la maquinaria epigenética como de la capacidad de modificar y transmitir alteraciones epigenéticas estables se ha documentado en *Daphnia*. *Daphnia* posee tres homólogos de citosina-5-metiltransferasas (ADN metiltransferasas o Dnmts), enzimas que catalizan la adición de grupos metilo a las citosinas. Estas enzimas son capaces de copiar marcas de metilo establecidas durante la replicación del ADN (Dnmt1) o agregar nuevas marcas de una manera *de novo* (Dnmt3). Aún no se ha establecido ninguna función para Dnmt2 en la metilación del ADN.

Los efectos maternos inducidos por la dieta son bien conocidos en *Daphnia*, con posibles vínculos con alteraciones epigenéticas que incluyen el empaquetamiento de miARN y los cambios en la metilación en todo el genoma. Estudios más antiguos en *Daphnia* han demostrado que la vitamina B₁₂ está relacionada con el rendimiento reproductivo, mientras que trabajos más recientes han demostrado que el aumento de B₁₂ conduce a la hipermetilación global del genoma de *Daphnia*, así como al aumento de la tasa de crecimiento específico de los juveniles. Actualmente no se sabe cómo la expresión de cualquiera de los tres Dnmts responde a las señales ambientales y si su expresión está sujeta a influencias maternas. Los cambios en la expresión de Dnmt no siempre equivalen a niveles alterados de metilación global. **Dorts et al** observaron aumentos significativos en la expresión de Dnmt3 del pez cebrá en respuesta al estrés, pero no cambios en el porcentaje de metilación. Los Dnmts utilizan grupos metilo suministrados por la vía metabólica de un carbono que genera la S-adenosilmetionina (SAM) del donante de metilo. Esta vía está compuesta por las vías de folato y metionina, lo que hace que SAM dependa de la ingesta de nutrientes y vitaminas. La reducción en el contenido nutricional o vitamínico afecta directamente la capacidad de la vía SAM para producir grupos metilo para la actividad Dnmt independientemente de la expresión del gen *Dnmt*.

Agrelius, T.C., Altman, J. & Dudycha, J.L. The maternal effects of dietary restriction on Dnmt expression and reproduction in two clones of *Daphnia pulex*. *Heredity* 130, 73–81 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41437-022-00581-7>

La edición del epigenoma de *MECP2* rescata las neuronas del síndrome de Rett

•••••
La edición dirigida del epigenoma puede reactivar el gen silenciado de la proteína de unión a metil-CpG 2 (*MECP2*) en modelos celulares humanos del síndrome de Rett (RTT), según nuevos hallazgos publicados en *Science Translational Medicine*. Este enfoque podría ofrecer una forma de tratar el RTT en las niñas, pero aún no se ha probado *in vivo*.

RTT es un trastorno progresivo del neurodesarrollo causado por mutaciones de pérdida de función de *MECP2*, que se encuentra en el cromosoma X. La mayoría de las niñas con este síndrome tienen un alelo de tipo salvaje y un alelo de pérdida de función para *MECP2*. Un alelo en cada célula se inactiva aleatoriamente durante el desarrollo, por lo que alrededor del 50% de las neuronas en estas niñas no tienen proteína *MECP2* funcional.

Estudios preclínicos previos han probado varios enfoques no dirigidos para reactivar el gen *MECP2* silenciado de tipo salvaje, pero la reactivación fue limitada y hubo posibles efectos fuera del objetivo. En el nuevo estudio, **Rudolf Jaenisch, X. Shawn Liu y sus colegas** intentaron abordar estos problemas mediante el uso de la edición dirigida del epigenoma.

Los investigadores compararon el estado de metilación del ADN de las células madre embrionarias humanas (hES) femeninas y masculinas en una base de datos publicada e identificaron una región de 1.7 kb en el promotor *MECP2* que estaba metilada diferencialmente en las células femeninas. Razonaron que la metilación en este sitio era responsable de la desactivación de *MECP2* en el cromosoma X inactivo (Xi) y, por lo tanto, debería ser el objetivo de la edición del epigenoma.

TET1 es una enzima que modula la desmetilación del ADN y puede ser guiada por dCas9 para desmetilar *loci* específicos. Los investigadores diseñaron un ARN guía único (sgRNA) para dirigir dCas9-TET1 a la región objetivo en el promotor *MECP2*. Luego, utilizaron la transducción lentiviral para administrar dCas9-TET1 y el sgRNA a una línea celular hES femenina similar a RTT con el alelo *MECP2* de tipo salvaje silenciado en Xi y

eliminado en el cromosoma X activo. Se encontró que la transducción estaba asociada con la reactivación completa del alelo de tipo salvaje de *MECP2* de Xi. Cuando las células hES se diferenciaron en neuronas, las neuronas RTT tenían déficits que incluían un tamaño de soma más pequeño y tasas de disparo más bajas que las células de tipo salvaje. Estos déficits fueron rescatados en las neuronas RTT derivadas de células RTT hES editadas, lo que sugiere que la reactivación de *MECP2* en el embrión podría tener efectos positivos en el desarrollo neurológico.

Para investigar si esta estrategia también podría ser efectiva más adelante en el desarrollo, los investigadores entregaron las mismas construcciones a través de lentivirus directamente a las neuronas RTT. Esta vez, la reactivación de *MECP2* y el rescate de déficits neuronales fue moderada. Sin embargo, los investigadores diseñaron una herramienta adicional de manipulación del epigenoma (dCpf1-CTCF) para reclutar la proteína estructural de cromatina CTCF para anclar sitios que flanquean el locus *MECP2*. La transducción de dCpf1-CTCF junto con dCas9-TET1 resultó en un mejor rescate de los déficits neuronales que la transducción de dCas9-TET1 sola. Los nuevos hallazgos sugieren que la edición del epigenoma podría proporcionar una estrategia para tratar el síndrome de Rett en las niñas.

Lemprière, S. Epigenome editing of *MECP2* rescues Rett syndrome neurons. *Nat Rev Neurol* 19, 127 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41582-023-00778-2>

Qian, J. et al. Multiplex epigenome editing of *MECP2* to rescue Rett syndrome neurons. *Sci. Transl. Med.* 15, eadd4666 (2023).

Secuenciación simultánea del genoma y del epigenoma

•••••
Un estudio en *Nature Biotechnology* informa sobre una metodología de secuenciación del genoma completo que combina la secuenciación del genoma y el epigenoma en una sola ejecución. Además de las cuatro bases canónicas de ADN, la plataforma de secuenciación presentada por **Füllgrabe et al.** produce una lectura precisa de 5-metilcitosina (5mC) y 5-hidroximetilcitosina (5hmC).

Las plataformas de secuenciación tradicionales utilizan un sistema de codificación de base única con una lectura de cuatro estados (A, G, C, T) y, por lo tanto, se limitan a capturar cuatro estados del complemento genético o epigenético de las bases. Aunque las tecnologías de secuenciación de lectura larga pueden medir directamente las modificaciones epigenéticas y genéticas en un solo flujo de trabajo, están limitadas para muestras de baja entrada de ADN, lo que resulta en bajas profundidades de lectura, porque se pierden 5 mC y 5 hmC durante la amplificación por PCR.

Utilizando un enfoque de codificación de dos bases (que permite decodificar hasta 16 estados), los autores primero desarrollaron seq de cinco letras para leer simultáneamente las cuatro bases canónicas y Cs modificadas (modCs), sin diferenciar entre 5mC y 5hmC. Primero, las cadenas dobles de ADN se separan y copian, antes de que la protección enzimática de las modC asegure que solo las C no protegidas

se conviertan en uracilo (leído como T) antes de la secuenciación del extremo pareado. Este enfoque permite detectar combinaciones de marcas genéticas y epigenéticas en cis en el mismo tramo de ADN, que los autores utilizan para identificar la metilación específica del alelo en una muestra de referencia del genoma humano; como ejemplo, destacan el gen impreso bien establecido *PLAG1* entre los *loci* metilados diferencialmente más fuertes. Además de aplicar su método a una muestra de ADN libre de células de un paciente con cáncer, el equipo enfatiza la utilidad del flujo de trabajo de todas las enzimas para muestras biológicas de bajo insumo. Debido a su uso de conversión de base, el método es compatible con PCR. Además, las altas eficiencias de conversión significaron que la precisión de la detección de modC no se vio afectada ni siquiera por cantidades muy bajas de entrada de ADN. Para adaptar el método para seq de seis letras, DNMT5 se utilizó para copiar la metilación a 5 mC a través de la C en la cadena de copia, mientras que la copia de 5hmC se evitó mediante glicosilación a través de β -glicosiltransferasa. El enfoque es compatible con cualquier plataforma secuenciadora y podría extenderse a aplicaciones de una sola celda y de lectura larga. Es probable que la capacidad de adquirir información genética y epigenética por fases en un solo flujo de trabajo produzca una mayor comprensión biológica a un coste reducido.

Koch, L. Simultaneous sequencing of genome and epigenome. *Nat Rev Genet* 24, 208 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41576-023-00589-7>

Füllgrabe, J. et al. Simultaneous sequencing of genetic and epigenetic bases in DNA. *Nat. Biotechnol.*

<https://doi.org/10.1038/s41587-022-01652-0> (2023).

Ingeniería de la herencia epigenética transgeneracional en mamíferos



La herencia epigenética transgeneracional implica la heredabilidad de rasgos moleculares y/u orgánicos independientemente de la variación de la secuencia de ADN. Aunque se ha demostrado sólidamente en las plantas, donde normalmente implica la herencia transgeneracional de los estados de cromatina, el fenómeno ha sido más difícil de alcanzar y controvertido en los mamíferos debido al restablecimiento generalizado de los estados de cromatina durante la gametogénesis de los mamíferos y el desarrollo temprano del embrión.

Un nuevo estudio en *Cell* utiliza la ingeniería del epigenoma para conferir herencia transgeneracional de estados de metilación del ADN y rasgos metabólicos en ratones. En su estudio, **Takahashi et al.** decidieron investigar la herencia epigenética transgeneracional utilizando un sistema manejable de estados de cromatina diseñados en un fondo genético consistente para minimizar cualquier efecto de confusión de la variación genética.

Una característica común de muchos promotores de mamíferos es que albergan islas CpG, que consisten en una alta densidad de dinucleótidos CpG que permanecen sin metilar cuando el gen está activo. En trabajos previos en células humanas, Takahashi et al. demostraron que la inserción de un segmento de ADN libre de CpG en los promotores de genes causa la metilación del ADN del *locus* circundante y da como resultado un silenciamiento génico que se mantiene incluso después de la escisión del ADN exógeno. En su último estudio, Takahashi et al. trataron de utilizar este sistema en ratones para controlar la metilación del ADN y el silenciamiento génico en dos genes metabólicamente relevantes: *Ankrd26* (que causa obesidad cuando se elimina) y *Ldlr*

(que causa hipercolesterolemia cuando se elimina). En células madre embrionarias de ratón (ESC), Cas9 fue dirigido por un ARN guía al promotor *Ankrd26* o *Ldlr* para generar roturas de doble cadena, junto con un casete de ADN de donante de 4.3 kb para proporcionar la región libre de CpG a través de la reparación dirigida por homología. Después de seleccionar clones con hipermetilación de ADN en la región objetivo, se utilizó una transposasa PiggyBac para extirpar el casete. Los autores confirmaron que la isla CpG religada retuvo la hipermetilación del ADN y la regulación transcripcional a la baja del gen *Ankrd26* o *Ldlr* objetivo, en relación con las ESC de tipo salvaje sin el estado de metilación diseñado, que retuvo las islas CpG hipometiladas y la expresión génica normal. Luego, los autores utilizaron estos ESC diseñados y controles de tipo salvaje para generar ratones para estudiar la heredabilidad transgeneracional. Tanto para las ESC hipermetiladas de *Ankrd26* como de *Ldlr*, los ratones resultantes mostraron hipermetilación del *locus*, regulación negativa del gen diana y defectos metabólicos (obesidad y hipercolesterolemia, respectivamente), y estos rasgos fueron heredables a lo largo de varias generaciones. Por lo tanto, a pesar de ser históricamente rara y difícil de alcanzar en los mamíferos, la herencia epigenética transgeneracional puede diseñarse en diferentes *loci* de elección.

¿Cuál es el mecanismo molecular por el cual se heredan estos estados de metilación del ADN y rasgos metabólicos? Hasta la fecha, las demostraciones más sólidas de herencia epigenética transgeneracional en ratones han involucrado casos raros de elementos genómicos de partículas A intracisternales (IAP) derivados de retrotransposones

que son resistentes a la reprogramación intergeneracional de la metilación del ADN, lo que resulta en que el estado transcripcional de ese elemento y el de los genes de ratones cercanos sean heredables transgeneracionalmente. Sin embargo, el mecanismo en el estudio de Takahashi et al. parece distinto: no hay elementos de IAP suficientemente cercanos a los *loci* afectados, y los *loci* no son resistentes a la programación intergeneracional. Los autores demostraron que los *loci* sufren desmetilación durante el desarrollo de las células germinales primordiales, y el estado hipermetilado se restablece en la siguiente generación en la etapa posterior a la implantación. Por lo tanto, aún no está claro cuáles la naturaleza de la señal que codifica el estado de hipermetilación en la próxima generación, pero las posibilidades que vale la pena investigar incluyen ARN no codificantes, otras características de la cromatina (como modificaciones de histonas), estructura cromosómica de largo alcance o características sutiles cuantitativas de metilación del ADN que permanecen en los *loci*.

Si la herencia epigenética transgeneracional puede programarse aparentemente a voluntad en *loci* de elección, esto plantea la cuestión de si podría ser un fenómeno generalizado que los *loci* en mamíferos (incluidos los humanos) puedan adquirir estas propiedades.

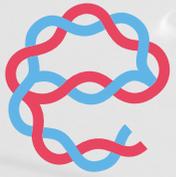
Alternativamente, la ruta de ingeniería (inserción y eliminación de ADN) podría ser lo suficientemente no fisiológica como para que los *loci* no adquieran naturalmente propiedades heredables transgeneracionalmente. Cabe destacar que los autores informan que cuando diseñaron el estado de metilación del ADN sin inserción/eliminación (mediante el reclutamiento de una metiltransferasa de ADN al *locus* utilizando Cas9 deficiente en nucleasa) no resultó en un silenciamiento estable en ESC de ratón. Descifrar qué señal propagada transgeneracionalmente se desencadena por un enfoque de inserción/delección, pero no por la metilación directa del ADN específica del *locus* podría ayudar a delinear los mecanismos subyacentes y las implicaciones más amplias para la herencia epigenética transgeneracional en mamíferos.

Burgess, D.J. Engineering transgenerational epigenetic inheritance in mammals. Nat Rev Genet 24, 209 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41576-023-00591-z>

Takahashi, Y. et al. Transgenerational inheritance of acquired epigenetic signatures at CpG islands in mice. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.047> (2023)

Fitz-James, M. H. & Cavalli, G. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. Nat. Rev. Genet. 23, 325–341 (2022)



euroespes
health

7 SEMINARIO

Sexo y Género en enfermedades del neurodesarrollo

Las condiciones relacionadas con la salud a menudo difieren cualitativa o cuantitativamente entre individuos de diferentes sexos e identidades de género asignados al nacimiento, y/o con diferentes experiencias de género, que requieren atención personalizada. El estudio de los efectos moderadores y mediadores de los factores relacionados con el sexo y el género en el deterioro, la discapacidad, el bienestar y la salud es de suma importancia, especialmente para los individuos neurodivergentes, que son diagnosticados con condiciones del desarrollo neurológico con distribuciones desiguales de sexo/género. Los investigadores se han dado cuenta de las innumerables influencias que las variables relacionadas con el sexo y el género tienen en las manifestaciones de las condiciones del neurodesarrollo, y el trabajo contemporáneo ha comenzado a investigar los mecanismos a través de los cuales se median estos efectos. **Sven Bölte, Janina Neufeld, Peter B. Marschik, Zachary J. Williams, Louise Gallagher y Meng-Chuan Lai** describen conceptos tópicos de la ciencia del sexo y el género, resumen el conocimiento actual y discuten la investigación y los desafíos clínicos relacionados con el autismo, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y otras afecciones del desarrollo neurológico en un excelente trabajo de revisión.

Introducción

Se sabe que el sexo, la identidad de género y las experiencias de género dan lugar a diferentes cualidades y cantidades de características psicológicas y biológicas. Las hipótesis sobre la moderación de las diferencias individuales por sexo/género existen desde hace aproximadamente 100 años, e incluyen las relativas al sistema nervioso. Además, estas diferencias sexo/género pueden ser más o menos pronunciadas entre individuos con condiciones neurológicas, psiquiátricas y de neurodesarrollo que entre la población general.

Comprender los mecanismos por los cuales el sexo/género influyen en la presentación clínica, la biología, la trayectoria del desarrollo y la respuesta al tratamiento

es importante para la evaluación diagnóstica, la planificación de la intervención y la equidad social entre el sexo y la equidad de género. Muchas autoridades y organizaciones ahora requieren que la investigación tenga en cuenta adecuadamente el sexo y el género.

Considerar los efectos del sexo/género es particularmente relevante para condiciones con distribuciones desiguales sexo/género (por ejemplo, condiciones del desarrollo neurológico). Las condiciones del desarrollo neurológico definidas por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición, Revisión de texto (DSM-5-TR) y la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª edición (CIE-11) difieren en la prevalencia de sexo/género entre los diagnósticos, con niños varones hasta cuatro veces más probabilidades de ser diagnosticados que las niñas, una diferencia que, curiosamente, parece atenuarse en la edad adulta. La diversidad de género también se ha asociado con algunas condiciones del neurodesarrollo. Además, las expresiones conductuales de las condiciones del desarrollo neurológico están moduladas por el sexo y el género de manera matizada pero clínicamente importante. La investigación ha generado hallazgos mixtos sobre los efectos moderadores del sexo/género en los procesos genéticos y los sistemas endocrinos, neurológicos y otros sistemas corporales, en individuos neurodivergentes. Se han aplicado y debatido muchas hipótesis para tener en cuenta los efectos observados sobre el sexo/género para lograr una mejor claridad científica y derivar acciones clínicamente significativas.

Los atributos biológicos relacionados con el sexo y, en menor medida, los factores socioculturales relacionados con el género cumplen funciones específicas en la moderación y mediación de la probabilidad diferencial por sexo de la aparición de condiciones del desarrollo neurológico, presumiblemente explicando la preponderancia masculina en la prevalencia, los factores etiológicos moderados por sexo y específicos del sexo, y los mecanismos convergentes del desarrollo neurodivergente y la diferenciación sexual. Los mecanismos biológicos y de socialización de

género relacionados con el sexo también convergen con los mecanismos que configuran el desarrollo de la vida de los individuos neurodivergentes. Los atributos relacionados con el sexo y el género también influyen en cómo se diagnostican las condiciones del desarrollo neurológico y cómo varían las presentaciones fenotípicas multinivel entre los individuos. Específicamente, estos atributos moderan o median las manifestaciones conductuales y cognitivas de las condiciones de salud del neurodesarrollo y concurrentes, explican la heterogeneidad del desarrollo, dan forma (y son moldeadas por) el desarrollo cerebral y la biología neurodivergente, e impactan cómo y cuándo se reconocen y diagnostican las condiciones del desarrollo neurológico (especialmente debido a sesgos de género implícitos y explícitos, expectativas de roles de género y estereotipos de género de presentaciones neurodivergentes). Los hallazgos y las reflexiones impulsan la evolución nosológica y la operacionalización de los criterios diagnósticos para las condiciones del neurodesarrollo de forma iterativa. En última instancia, los nuevos conocimientos generados por la investigación informada por el sexo y el género tendrán un impacto clínico en la reducción de los sesgos de reconocimiento y diagnóstico, y en la habilitación del desarrollo y la evaluación de intervenciones biológicas específicas y adaptadas basadas en la biología neurodivergente informada por el sexo, y el diseño e implementación de atención y apoyo con conciencia de género e informado por género para individuos neurodivergentes de todos los sexos y géneros.

Sexo

El término general “sexo” incluye construcciones biológicas relacionadas pero separables. Los componentes sexuales genéticos existen en la concepción, siendo los cromosomas sexuales XY y XX las formas más prevalentes y, con mucha menos frecuencia, varias aneuploidias de cromosomas sexuales. El gen *SRY* en el cromosoma Y determina el desarrollo de los testículos (frente al desarrollo predeterminado de los ovarios) y el posterior aumento prenatal de testosterona, que influye (principalmente a través de la regulación de la transcripción génica) en el desarrollo de los genitales y los órganos reproductivos, la organización cerebral y la fisiología sistémica. Estas influencias se modulan aún más durante la pubertad por los aumentos de hormonas sexuales, lo que resulta en efectos fisiológicos que duran por el resto de la vida. Otras diferencias en el complemento cromosómico (por ejemplo, en genes distintos de *SRY*), la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X y el escape de tales en individuos con cromosomas XX, contribuyen a efectos posteriores adicionales a través de los tipos de células independientes de los efectos de las hormonas sexuales. Además, el mosaicismo existe en todos los niveles. Por lo tanto, un sexo binario asignado al nacer es, en el mejor de los casos, un proxy de los efectos conjuntos o promediados de múltiples

variables biológicas relacionadas con el sexo. Las medidas multicategóricas o continuas relevantes para el mecanismo de atributos específicos relacionados con el sexo y el mosaicismo en cada nivel proporcionan un enfoque más preciso para estudiar los mecanismos relacionados con el sexo.

Género

El término general “género” incluye construcciones socio-relacionales que van desde atributos individuales hasta sociales, e incluyen normas y poder posicional. Estas construcciones cambian dinámicamente a lo largo de la vida útil. Los individuos tienen un sentido personal de su propio género (es decir, identidad de género) y se presentan en el mismo o diferente género en la vida cotidiana (es decir, género vivido o expresado). Ambos atributos relacionados con el género son multicategóricos y pueden cambiar con el tiempo en un individuo. Los comportamientos de un individuo se clasifican por características estereotipadas históricamente definidas, que pueden ser dimensiones continuas que coexisten en una persona (masculinidad y feminidad) o categorías de roles sociales cualitativamente diferentes (roles de género). Los estereotipos implícitos y explícitos sobre el género (estereotipos de género) prevalecen, pueden ser experimentados y sostenidos por un individuo de cualquier género o sexo asignado al nacer (estigma o discriminación de género promulgado) e internalizados como la creencia de un individuo (estigma de género internalizado). Las estructuras y normas de género (ideología de género) dictan patrones relacionales como el apoyo social (relaciones de género) y estructuras de poder como las brechas salariales, las políticas y leyes de género (género institucionalizado). Estos constructos son moderadores o mediadores importantes de los resultados relacionados con la salud. También proporcionan ángulos analíticos e interpretativos para la investigación en la que los atributos relacionados con el sexo y el género no se han diferenciado suficientemente en primer lugar.

Interrelación

Los atributos relacionados con el sexo y el género interactúan para dar forma a la biología humana, los comportamientos y los resultados de salud. También es importante considerar otros correlatos demográficos y determinantes sociales de la salud, como la raza, el origen étnico, el nivel socioeconómico, las condiciones de vida, la seguridad alimentaria, la edad, la orientación sexual y el lenguaje, que interactúan con el sexo y el género para influir en los resultados (es decir, la interseccionalidad) y la coagregación de condiciones clínicas (es decir, sindemias), especialmente en individuos de poblaciones multimarginadas.

Desarrollo sexual y cerebral

Las diferencias sexuales en la arquitectura genética de los rasgos y mecanismos complejos humanos contribuyen a los rasgos diferenciales sexuales. Las diferencias sexuales en el desarrollo cerebral dependen de la exposición hormonal gonadal durante la vida fetal y postnatal, y confieren diferentes susceptibilidades a las exposiciones genéticas y ambientales. Los cromosomas sexuales interactúan sinérgicamente y posiblemente antagónicamente con las hormonas sexuales. *SRY* promueve la producción de testosterona fetal en el segundo trimestre, lo que provoca la organización cerebral masculinizada en modelos animales. La expresión génica diferencial por sexo es ubicua en todos los tejidos humanos, pero es en gran medida específica del tejido, lo que refleja los efectos del escape de la inactivación del cromosoma X para los genes ligados al cromosoma X, así como la regulación del factor de transcripción relacionado con las hormonas y la distribución diferenciada por sexo de los marcadores epigenéticos para los genes autosómicos. La organización del cerebro humano no muestra dimorfismo, sino un mosaicismo de características típicas femeninas y masculinas en múltiples continuas, que están asociadas con la vulnerabilidad a la salud mental. La exposición prenatal a los esteroides sexuales se asocia longitudinalmente con comportamientos de juego típicos del sexo, identidad de género, orientación sexual y, en menor medida, rasgos cognitivo-psicológicos específicos que incluyen empatía, agresión, rotación mental y dominancia social. Sin embargo, muy pocos de estos rasgos diferenciales sexuales se han relacionado sólidamente con características cerebrales medibles diferenciales por sexo. La literatura sobre las diferencias entre sexo y género cerebral es inconsistente, aunque algunos hallazgos están más establecidos, incluyendo en promedio volúmenes más grandes de todo el cerebro, límbicos y regionales temporales en los hombres, y volúmenes regionales cingulados y prefrontales más grandes en las mujeres. Algunas diferencias se han asociado con el mejor desempeño promedio de los hombres en tareas perceptivas y motoras y las mujeres en el procesamiento analítico intuitivo y las habilidades de comunicación, una diferencia que se ha planteado como mediada por diferencias prenatales en las hormonas sexuales. Los patrones diferenciales de sexo en la anatomía, función y expresión génica del cerebro están interrelacionados, y estos patrones implican el desarrollo cerebral influenciado por el sexo en todas las especies, lo que destaca la importancia de medir el desarrollo cerebral contra la norma del mismo sexo.

Interacción naturaleza-crianza

El neurodesarrollo no está determinado por el sexo, sino que está moldeado por el medio ambiente (muchos contextos ambientales son de género) de manera dependiente del sexo. La vulnerabilidad a la

salud relacionada con el sexo o el género se sustenta en la interacción naturaleza-crianza y los efectos entrelazados de los atributos relacionados con el sexo y el género. Los ejemplos incluyen trayectorias variadas y mayor prevalencia de ansiedad, estado de ánimo, trastornos relacionados con el estrés y el trauma en mujeres e individuos asignados como mujeres al nacer, y diferencias en las características de inicio y trayectoria de la enfermedad cardiovascular atribuibles a la biología basada en el sexo y factores relacionados con el género.

Susceptibilidad a condiciones del desarrollo neurológico

La evidencia indica que las hormonas sexuales afectan los sistemas de neurotransmisores, la diferenciación neural y la formación de sinapsis, con ventanas críticas de desarrollo durante la mitad de la gestación, poco después del nacimiento y alrededor de la pubertad. También modulan las concentraciones de neurotransmisores y el metabolismo regional de la glucosa más adelante en la vida. Las alteraciones en la señalización intracelular que influyen en la neurobiología del trastorno por déficit de atención/hiperactividad son moduladas por las hormonas sexuales y el ciclo menstrual. Las hormonas sexuales también modulan la estructura y función hipotalámica, que difieren entre hombres y mujeres. El hipotálamo podría ser una estructura fundamental en el síndrome de Tourette y otras afecciones del desarrollo neurológico.

Las diferencias sexo/género en la distribución de los receptores de dopamina están presentes en las regiones corticales y subcorticales en humanos y animales. Las hembras exhiben niveles regionales de glutamato más altos que los machos en el cuerpo estriado, el cíngulo anterior, la corteza sensoriomotora y el cerebelo. Las alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica han sido implicadas en condiciones del neurodesarrollo. Los estudios en roedores han mostrado alteraciones en el funcionamiento del receptor de dopamina como consecuencia de la exposición a factores estresantes y sustancias adictivas, e hiperactividad en asociación con la fluctuación del desarrollo de las densidades del receptor de dopamina estriado solo en hombres. Por lo tanto, ciertos sistemas de neurotransmisores, como el sistema dopaminérgico, podrían ser más susceptibles a la interferencia en los hombres que en las mujeres.

En los últimos años, el lenguaje utilizado para describir las condiciones del desarrollo neurológico y los individuos diagnosticados con estas condiciones ha evolucionado dramáticamente, específicamente con respecto al cambio del lenguaje excesivamente medicalizado y basado en el déficit hacia alternativas no patologizantes, que tienen sus raíces en el enfoque de la neurodiversidad para estas condiciones e

informadas por las preferencias de los miembros de la comunidad neurodivergente. Por ejemplo, aunque los manuales de diagnóstico como el DSM-5-TR y la CIE-11 utilizan el término “trastornos del desarrollo neurológico” para describir este grupo de afecciones, en esta revisión se utiliza el término más neutro en cuanto al valor “afecciones del desarrollo neurológico”, ya que no implica que los individuos neurodivergentes sean inherentemente “desordenados” o patológicos. Aunque el término “discapacidades del desarrollo neurológico” es una alternativa ampliamente aceptada que refleja la naturaleza a menudo incapacitante de estas condiciones, es notable que el síndrome de Tourette y los trastornos de tics pueden diagnosticarse incluso cuando los tics no producen discapacidad sustancial o deterioro funcional. Los individuos diagnosticados con condiciones del desarrollo neurológico generalmente se conocen como “neurodivergentes” y los individuos sin estas condiciones (es decir, individuos con desarrollo típico) se denominan con frecuencia “neurotípicos”. Las opciones adicionales de lenguaje anti-capacitista incluyen referirse a las características centrales y asociadas de las afecciones del desarrollo neurológico como rasgos, características o diferencias en lugar de “síntomas” cuando sea apropiado, discutir los factores que aumentan la “probabilidad” o “probabilidad” de las afecciones del desarrollo neurológico en lugar de “riesgo”, y el uso de un lenguaje de identidad primero cuando sea posible (por ejemplo, “persona autista” en lugar de “persona con autismo”) para describir el autismo y otros.

La diversidad de género se refiere a las variaciones de la identidad y expresión de género que pueden o no alinearse con las estereotipadas vinculadas al sexo de un individuo asignado al nacer. Cuando un individuo sufre de angustia sustancial debido a la incongruencia entre su género experimentado o expresado y su género asignado (que se vincula con su sexo asignado al nacer), la etiqueta diagnóstica de “disforia de género” (DSM-5-TR) o “incongruencia de género” (CIE-11) se utiliza para resaltar las necesidades de apoyo clínico. En el contexto del aumento de la concienciación, el reconocimiento y la derivación para la atención clínica de la disforia de género (especialmente en las mujeres asignadas al nacer) en la población general, se informa que las tasas de disforia de género y las identidades de género minoritarias son particularmente elevadas en la población neurodivergente. Los estudios que utilizaron un solo elemento de la lista de verificación del comportamiento infantil para aproximarse a la disforia o incongruencia de género han demostrado que entre el 2.5% y el 5.4% de los niños y adolescentes diagnosticados con autismo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad o discapacidad intelectual podrían tener identidades de minorías de género. Los estudios que utilizan medidas dimensionales también han encontrado que una mayor diversidad de género autoinformada y la incongruencia de género son más comunes en niños y adolescentes autistas que en niños y adolescentes no autistas,

especialmente en aquellos asignados como mujeres al nacer. En los adultos autistas, estas tasas son aún más altas. La presencia de disforia de género se asocia con victimización por bullying, peor salud mental y aumento de la ideación suicida en jóvenes autistas. Igualmente, las condiciones del desarrollo neurológico se enriquecen en poblaciones de minorías de género a través de las edades. En particular, la estimación combinada de la prevalencia del diagnóstico de autismo en individuos de minorías de género es del 11%, mucho más alta que en la prevalencia actual de la población general. Esta co-ocurrencia de diversidad de género y condiciones de desarrollo neurológico se ha observado en varios grupos sociodemográficos en la última década. Sin embargo, las hipótesis sobre los mecanismos de desarrollo subyacentes a dicha co-ocurrencia son especulativas, que van desde los efectos organizativos del cerebro con esteroides sexuales prenatales compartidos hasta un impacto del procesamiento de información neurodivergente en la cognición y el desarrollo de género. En cualquier caso, el aporte de la comunidad a la investigación ha dado como resultado una guía clínica preliminar y un diseño de servicios adaptado a las necesidades únicas de las personas neurodivergentes de minorías de género, con el objetivo de mejorar la atención y el apoyo para estas subpoblaciones históricamente subreconocidas y multimarginadas.

Condiciones del desarrollo neurológico

Las condiciones del neurodesarrollo surgen de la arquitectura, maduración y función divergentes del sistema nervioso en desarrollo. Son heterogéneos en presentación, neurobiología y etiología, y la investigación ha generado diversos hallazgos indicativos de alteraciones en la estructura y función cerebral en las condiciones más comunes del neurodesarrollo. En una encuesta poblacional estadounidense realizada en 2015-2017, la prevalencia general de afecciones del desarrollo neurológico se estimó en 17.8%. De acuerdo con la CIE-11 y el DSM-5-TR, las condiciones del desarrollo neurológico incluyen el trastorno del espectro autista (en adelante denominado autismo), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), los trastornos de la comunicación (habla y lenguaje), los trastornos del aprendizaje (por ejemplo, dislexia), los trastornos motores (por ejemplo, el síndrome de Tourette) y las discapacidades intelectuales. Las definiciones más amplias de las condiciones del desarrollo neurológico también podrían incluir síndromes genéticos (por ejemplo, síndrome de Rett), lesión cerebral congénita (por ejemplo, parálisis cerebral), trastornos del espectro alcohólico fetal, esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo.

Las condiciones del desarrollo neurológico generalmente son innatas o se desarrollan temprano en la vida; algunos presentan características “prodrómicas” inespecíficas y, por lo tanto, se detectan

en la infancia posterior, y más recientemente se ha discutido la posible existencia de variantes de inicio tardío, como en el TDAH. Las condiciones del neurodesarrollo se definen por diferencias características en la comunicación social, la impulsividad, la flexibilidad, la atención, el habla y el lenguaje, el procesamiento sensorial, el aprendizaje y el control motor que divergen sustancialmente del desarrollo típico y tienden a coexistir. Cuando estos rasgos interfieren con el bienestar subjetivo y el funcionamiento social, educativo o vocacional, se da un diagnóstico de trastorno clínico. Se presume que las alteraciones en la cognición, como la función ejecutiva, la cognición social, el procesamiento ascendente *versus* descendente, la conciencia fonológica y sensoriomotora, la cognición numérica o las capacidades cognitivas generales, subyacen a las características clínicas definitorias. Las condiciones del neurodesarrollo son altamente heredables pero tienen orígenes multifactoriales junto con la interacción biología-medio ambiente. Los entornos psicosociales y la concienciación, las actitudes y el apoyo de la sociedad tienen efectos importantes sobre la salud de las personas neurodivergentes, la participación social, las experiencias de aceptación, el bienestar, la calidad de vida y los resultados funcionales.

Muchas condiciones del neurodesarrollo se entienden mejor como expresiones extremas de rasgos que se distribuyen continuamente en la población, en oposición a entidades cualitativamente distintas, y las concepciones biomédicas y nosológicas tradicionales que aspiran exclusivamente a normalizar o curar las condiciones del neurodesarrollo han sido cada vez más criticadas. El paradigma de la neurodiversidad reconoce que las condiciones del neurodesarrollo pueden resultar en discapacidad y conferir vulnerabilidad a condiciones de salud concurrentes, pero este enfoque concibe las condiciones del neurodesarrollo como partes de la variabilidad del SNC humano, no la patología *per se*. Los métodos transdiagnósticos tienen el potencial de promover la investigación y la práctica afirmativa de la neurodiversidad, debido a su tendencia a incorporar y armonizar modelos médicos y sociales de discapacidad. Los objetivos viables de la intervención dentro de este enfoque incluyen la promoción de habilidades óptimas de desarrollo y adaptación, la prevención e intervención para resultados sociales y de salud adversos, la calidad de vida, el aumento de las oportunidades de aprendizaje y crecimiento para compensar las dificultades y la alteración del entorno.

Construcciones de sexo y género

El sexo y el género son construcciones generales de múltiples componentes; son distintos pero intercorrelacionados debido a la interacción de mecanismos biológicos y sociológicos. Los constructos relacionados con el sexo son atributos biológicos que fueron conceptualizados inicialmente sobre la base de la reproducción de organismos e incluyen componentes

cromosómicos, genéticos, gonadales, hormonales, genitales y otros componentes anatómicos y fisiológicos. Debido a este origen conceptual, muchos atributos relacionados con el sexo son tratados como dicotómicos (es decir, femenino *versus* masculino), pero las distribuciones reales de variables específicas relacionadas con el sexo pueden en algunos casos ser multicategorías (por ejemplo, configuraciones de cromosomas sexuales) o continuas (por ejemplo, niveles séricos de testosterona). El género se refiere a las construcciones de las relaciones sociales en las sociedades humanas. Estos constructos se originaron en el ámbito reproductivo y se extienden a atributos psicológicos, socioculturales y contextuales, y estructuras de poder. Las ideologías que mantienen estructuras de poder dominantes a menudo asocian estrechamente el género con el sexo e imponen una visión binaria del género, aunque los datos empíricos muestran que la mayoría de las variables relacionadas con el género son multicategorías (por ejemplo, identidades de género) o continuas (por ejemplo, masculinidad y feminidad). En particular, los atributos relacionados con el género pueden influir en los resultados biológicos que se cree que son impulsados principalmente por atributos relacionados con el sexo (por ejemplo, biología cerebral, estado hormonal y comportamientos relacionados). Los atributos relacionados con el sexo y el género actúan por separado y conjuntamente como moderadores de muchos resultados de salud humana.

Cuando un hallazgo empírico no puede delimitarse claramente como reflejo de los efectos del sexo o del género específicamente, debido a las limitaciones de la investigación, se utiliza el término “sexo/género” para resaltar esta ambigüedad en la interpretación. Aunque subóptimo, cuando los estudios solo informan hallazgos por sexo/género binarizado, se utilizan los términos genéricos “mujer(es)” y “hombre(s)” para reflejar los efectos conjuntos de los atributos de sexo y género, en lugar de usar términos basados en la identidad de género (por ejemplo, ‘niñas/mujeres’, ‘niños/hombres’) o afirmar que estos términos representan inequívocamente el sexo asignado al nacer.

Las diferencias observadas entre individuos de diferentes sexos o identidades de género sugieren moderar (y en casos específicos, mediar) los efectos del sexo y/o género en el desarrollo típico y atípico, incluidas las condiciones del desarrollo neurológico. Dependiendo del resultado de interés y de la variable específica relacionada con el sexo o el género, tales diferencias varían de dimórficas (es decir, existentes en dos formas) a pequeñas diferencias en un continuo (es decir, las distribuciones se superponen sustancialmente a pesar de las diferencias medias). Las formas específicas en que el sexo y el género influyen en el resultado del interés varían según la persistencia de la influencia (a través del desarrollo, la experiencia y el entorno), la dependencia del contexto y la interacción

de los componentes sexuales y los componentes de género a través del desarrollo individual y a lo largo de generaciones.

Epidemiología

Las tasas de prevalencia estimadas y las proporciones sexo/género de las afecciones del desarrollo neurológico varían según el diseño del estudio, la cohorte, el grupo de edad, el informante y el país. Estudios metaanalíticos o a gran escala publicados en la última década han estimado la prevalencia infantil como: 5.9% para TDAH, 1.0% para autismo, 7.7% para trastornos del habla y lenguaje, 9.7% para trastornos del aprendizaje, 2.8% para trastornos de tics y 1% para discapacidades intelectuales. Se han realizado muchos menos estudios en poblaciones adultas. Las tasas de algunas afecciones del neurodesarrollo (por ejemplo, TDAH y trastornos de tics) son comúnmente más bajas en la edad adulta que en la infancia, aunque el deterioro funcional asociado puede persistir. Sin embargo, para otras afecciones del desarrollo neurológico, como el autismo, el número de individuos que reciben diagnósticos por primera vez en la edad adulta ha aumentado sustancialmente en los últimos años.

Se observa un sesgo de sexo/género hacia una mayor prevalencia en hombres que en mujeres en todas las afecciones del desarrollo neurológico y varía de 1.2: 1 a 4: 1. En una gran encuesta de padres estadounidenses en 88 530 niños de 3 a 17 años, la tasa de cualquier condición del desarrollo neurológico, incluyendo TDAH, autismo, trastorno de fluidez del habla (tartamudez), trastornos del aprendizaje, discapacidades intelectuales o cualquier otro retraso en el desarrollo fue del 12.6% en las mujeres y del 22.7% en los hombres. Se ha encontrado que este sesgo de sexo/género es más pronunciado en la infancia que en la edad adulta en el autismo, los trastornos de tics y el TDAH, y varía para diferentes subtipos de estas condiciones. El nivel de funcionamiento intelectual modula la relación sexo/género en la prevalencia de algunas afecciones del desarrollo neurológico. Por ejemplo, en el autismo, las proporciones más equilibradas generalmente se encuentran en individuos con el llamado autismo profundo y en individuos autistas con discapacidades intelectuales concurrentes en general.

La co-ocurrencia de condiciones del desarrollo neurológico con condiciones psiquiátricas y médicas es alta. A pesar de la opinión generalizada entre los médicos de que los perfiles de co-ocurrencia difieren entre sexos/géneros – con los hombres más propensos a mostrar problemas externalizantes como el trastorno negativista desafiante y el trastorno de conducta, y las mujeres más propensas a mostrar problemas de internalización como ansiedad y trastornos del estado de ánimo – la evidencia es inconsistente. La investigación basada en la población, a diferencia de los estudios clínicos, a menudo no ha logrado identificar

estas diferencias de sexo / género en las enfermedades psiquiátricas. Alternativamente, los estudios basados en la población han mostrado tasas más altas de suicidio en mujeres autistas que en hombres autistas, y este hallazgo es particularmente pronunciado entre los individuos que están en el rango promedio de CI y tienen TDAH concurrente. Las diferencias de sexo/género en las causas de mortalidad prematura (que ocurre con mayor frecuencia en individuos autistas y con TDAH que en la población general) también se han observado en el autismo y otras discapacidades del desarrollo. Por ejemplo, los hombres autistas tienen un mayor riesgo de mortalidad por enfermedades de los sistemas circulatorio y nervioso y cáncer, y por causas externas, y las mujeres autistas tienen un mayor riesgo de causas similares, pero también de enfermedades endocrinas y malformaciones congénitas en comparación con sus contrapartes no autistas emparejadas por sexo. En el TDAH, se observó una tendencia a una mayor mortalidad, tanto por causas naturales (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares) como por causas no naturales (por ejemplo, suicidio o accidentes), en las mujeres en comparación con los hombres.

Fenotipos conductuales

Autismo

Históricamente, se ha informado que las mujeres autistas tienen más probabilidades de mostrar discapacidades intelectuales, problemas neurológicos y desafíos emocionales y conductuales que los hombres autistas. La consiguiente presunción de que las mujeres autistas son más propensas a tener deficiencias cognitivas y neurológicas podría haber contribuido al sub-reconocimiento y al diagnóstico tardío de autismo en algunas mujeres, especialmente cuando sus características autistas eran menos obvias. Estudios a gran escala publicados en los últimos 10 años indican que las habilidades cognitivas y lingüísticas varían sustancialmente entre todos los sexos y géneros en la población autista, siendo la diferencia más consistente las puntuaciones de comportamiento restringido y repetitivo ligeramente más bajas en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, es probable que los factores relacionados con el sexo y el género también influyan en los perfiles de algunas características autistas de manera sutil. Por ejemplo, las mujeres autistas tienden a mostrar mejores habilidades de comunicación social que los hombres autistas de manera matizada, lo que significa que las características autistas en las mujeres podrían no ser suficientemente capturadas por instrumentos de uso común. Estas habilidades de comunicación social incluyen: atención social y motivación; juego estereotipado de género; expresión de la comunicación no verbal; habilidades de gestión de impresiones ensayadas a lo largo del tiempo; y el funcionamiento (pre)lingüístico desde los gestos comunicativos, el balbuceo y la semántica, hasta la competencia narrativa y pragmática. En promedio, los hombres y mujeres autistas tienen niveles similares

de insistencia en la igualdad. Los hombres autistas son más propensos a mostrar comportamientos motores y habla repetitivos, e intereses circunscritos, mientras que las mujeres autistas son más propensas a experimentar compulsiones y / o comportamientos autolesivos.

Desde el punto de vista del desarrollo, es más probable que se observe una presentación autista descendente en las mujeres autistas que en los hombres autistas. Esta diferencia sexo/género existe incluso entre individuos diagnosticados en la primera infancia, lo que sugiere la contribución de las influencias biológicas y de socialización de género relacionadas con el sexo. Los efectos moderadores del sexo/género sobre las características cognitivas asociadas con el autismo se observan principalmente en la función ejecutiva y los dominios visuoespaciales: la evidencia sugiere que los hombres autistas tienen más probabilidades de tener desafíos con la flexibilidad cognitiva y la memoria autobiográfica, mientras que las mujeres autistas tienen más probabilidades de tener desafíos con la inhibición de la respuesta y el procesamiento visuoespacial. En términos de condiciones de salud, las mujeres autistas son más propensas a tener epilepsia y problemas endocrino-reproductivos, trastornos depresivos y trastornos alimentarios y del sueño, mientras que los hombres autistas son más propensos a exhibir hiperactividad en la infancia.

Al igual que los individuos neurotípicos, las personas neurodivergentes viven en sociedades con normas socioculturales variadas, y crecen navegando y negociando con el mundo social con estas normas. Esta experiencia de socialización a lo largo del curso del desarrollo da forma al afrontamiento social de los individuos, incluido el proceso de gestión de su(s) autoimagen(es) pública(s) en entornos sociales (es decir, gestión de impresiones). Aunque este tipo de experiencia es omnipresente en personas con y sin diagnóstico de desarrollo neurológico, el desajuste entre las expectativas sociales y los comportamientos neurodivergentes en la mayoría neurotípica, junto con los estilos únicos de procesamiento de información (y limitaciones) de los individuos neurodivergentes, hacen que el manejo de la impresión sea un esfuerzo extremadamente desafiante para muchos individuos neurodivergentes, que requiere esfuerzos intensivos y podría servir como un factor estresante importante para algunos. Los individuos neurodivergentes y neurotípicos que auto-reportan tasas más altas de estas experiencias también suelen reportar peor salud mental, aunque los estudios aún tienen que determinar la dirección causal. Las experiencias de manejo de impresiones de individuos neurodivergentes que se esfuerzan por desenvolverse socialmente en el mundo de la mayoría neurotípica van desde la supresión de tics, las estrategias para compensar y enmascarar las presentaciones del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y las experiencias de “camuflaje” o “paso” descritas por algunas personas

autistas y observadas en algunos niños con trastorno del desarrollo del lenguaje. Como las influencias relacionadas con el género, como las expectativas de roles de género y los estereotipos de género, son generalizadas y tienen un profundo impacto en la socialización, los individuos neurodivergentes femeninos tienden a ser influenciados de manera diferente a sus homólogos masculinos cuando se trata de formas y esfuerzos para “encajar” en lo que la sociedad particular espera de ellos al suprimir los comportamientos neurodivergentes y forzar la presentación de comportamientos neurotípicos, todo lo cual contribuye potencialmente a la tensión en la salud mental.

Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)

En los niños diagnosticados con TDAH, los hombres son más propensos a expresar hiperactividad que las mujeres, y las mujeres son más propensas a mostrar falta de atención como la presentación predominante. También se han observado patrones similares en adultos. La evidencia también indica que las mujeres son menos propensas que los hombres a mostrar TDAH “clásico” (por ejemplo, mostrar comportamientos disruptivos e impulsivos). Sin embargo, esta observación debe considerarse junto con los sesgos de reconocimiento; por ejemplo, las calificaciones de los síntomas del TDAH por parte de los maestros y los padres tienden a ser más altas para los niños que para las niñas, a pesar de que no hay diferencias en los comportamientos de TDAH observados directamente. Según un metaanálisis publicado en 2021, entre los niños diagnosticados con TDAH, los hombres experimentan más inhibición y dificultades de flexibilidad cognitiva que las mujeres. Se sabe menos sobre las diferencias entre hombres adultos y mujeres adultas, aunque los resultados de otro metaanálisis sugieren que los hombres tienen más probabilidades de experimentar problemas de atención compleja que las mujeres. Algunos estudios indican que los hombres diagnosticados con TDAH tienen más probabilidades de mostrar comportamientos antisociales y de recibir diagnósticos de trastorno negativista desafiante o trastorno de conducta, mientras que las mujeres tienen más probabilidades de experimentar problemas de internalización y regulación emocional. El TDAH se ha asociado causalmente con un mayor riesgo de fumar cigarrillos en adolescentes femeninos que masculinos. En un estudio de registro basado en la población danesa, en comparación con individuos masculinos diagnosticados con TDAH, los individuos femeninos diagnosticados con TDAH tenían mayores tasas de autismo concurrente, discapacidades intelectuales, trastorno negativista desafiante y trastorno de conducta, trastornos de personalidad, esquizofrenia, trastornos por uso de sustancias y comportamiento suicida. En adultos específicamente, los resultados de estudios basados en registros indican que el TDAH está más fuertemente asociado con ansiedad, depresión, trastorno bipolar y trastornos de personalidad en

mujeres que en hombres, y más fuertemente asociado con esquizofrenia, trastornos por uso de sustancias e hipertensión en hombres que en mujeres.

Trastornos de la comunicación

Existen investigaciones limitadas sobre las influencias sexuales/de género en los trastornos del lenguaje y casi ninguna está disponible sobre la tartamudez, el trastorno del sonido del habla o el trastorno de la comunicación social (pragmática). En la población general, investigaciones recientes revelaron inesperadamente que los niños varones producen más “prófonos” (es decir, vocalizaciones similares al habla) que las niñas en el primer año de vida. Por otro lado, existe una modesta ventaja femenina en los gestos comunicativos y en el vocabulario receptivo y expresivo, especialmente en las primeras etapas de la adquisición del lenguaje. Sin embargo, la existencia de diferencias de sexo/género en el lenguaje es controvertida, con evidencia publicada en los últimos 10 años que indica que estos efectos son menores de lo que se suponía anteriormente. En un estudio poblacional longitudinal de niños de primaria de 4 a 6 años, la asociación entre las disfunciones del habla y el lenguaje y los diagnósticos médicos fue mayor en hombres que en mujeres, y las mujeres diagnosticadas con trastornos del lenguaje tenían más probabilidades de tener problemas morfosintácticos que los hombres. Es importante destacar que, en este estudio, la detección de trastornos del lenguaje identificó más hombres que mujeres; de hecho, las mujeres son a menudo mayores que los hombres cuando son derivadas a los servicios clínicos. En general, parece haber diferencias de sexo/género en los trastornos del lenguaje, que actualmente parecen sutiles, pero influyen en el momento y las tasas de detección y acceso a los servicios.

Trastornos del aprendizaje

La literatura sobre los efectos clínicamente relevantes del sexo y el género en los trastornos del aprendizaje es escasa. En un estudio basado en la población, las niñas mostraron una ventaja de alfabetización sobre los hombres, con mejor ortografía y fluidez de lectura. En cuanto a las habilidades matemáticas, los hallazgos son mixtos, con una tendencia a que más niños de ambos sexos tengan desafíos en esta área. En un estudio comunitario clínicamente enriquecido de niños, los hombres mostraron un rendimiento de lectura más bajo que las mujeres, pero este patrón se explicó principalmente por una sobrerrepresentación de hombres en el extremo inferior de las distribuciones de puntajes de las pruebas. Además, esta diferencia sexo/género en la lectura está totalmente mediada por diferencias en la velocidad de procesamiento, la inhibición y el razonamiento verbal. Los hallazgos de otros estudios cognitivos en dislexia también sugieren que las mujeres tienen mejor memoria de trabajo verbal y conceptualización, y codificación ortográfica y visuoespacial que los hombres. La co-ocurrencia de

desafíos conductuales con la dislexia puede diferir entre sexos/géneros. Por ejemplo, en un estudio publicado en 2000, la dislexia se asoció con patrones de falta de atención tanto en niños como en niñas, pero se asoció con síntomas hiperactivos e impulsivos solo en hombres. Estos últimos síntomas podrían ser más propensos a desencadenar conductas externalizantes y derivaciones clínicas posteriores en varones.

Trastornos motores

La naturaleza de los tics motores, vocales y combinados parece ser similar en todos los sexos/géneros; sin embargo, la evidencia sugiere que, en comparación con los hombres, las mujeres tienen menos probabilidades de experimentar tics simples y con mayor frecuencia tienen tics complejos. Los tics en las mujeres también parecen comenzar más tarde que en los hombres, con un pico más tardío de gravedad de los síntomas, y es más probable que sean persistentes y/o empeoren con la edad que en los hombres. La evidencia sugiere que los tics complejos en las mujeres también pueden aumentar durante la fase estrogénica del ciclo menstrual. Además, algunos hallazgos sugieren que en los fenómenos sensoriales simples a complejos y los fenómenos motores continuos, desde los impulsos premonitorios hasta los impulsos o pensamientos obsesivos, y desde los tics simples hasta los tics compulsivos, los hombres tienden a manifestar más comúnmente comportamientos simples de urgencia y tic, mientras que las mujeres manifiestan más comúnmente comportamientos de tics obsesivos-compulsivos y muestran un aumento en la complejidad de los tics con la edad. Sin embargo, estos hallazgos podrían haber sido confundidos por diferentes distribuciones de edad entre muestras masculinas y femeninas, siendo las mujeres mayores.

La aparición de tics en concierto con condiciones concurrentes también puede diferir según el sexo/género. La evidencia sugiere que las mujeres tienen más comúnmente un inicio combinado con compulsión, mientras que los hombres con frecuencia tienen tics que coexisten con la ira y el TDAH. Entre las personas con síndrome de Tourette, las mujeres son menos propensas que los hombres a tener TDAH concurrente, pero son más propensas a tener ansiedad y problemas del estado de ánimo. En general, las mujeres parecen experimentar un mayor deterioro relacionado con el tic en la participación social y la calidad de vida que los hombres.

En un estudio basado en una encuesta en adultos con una alta probabilidad de trastorno del desarrollo de la coordinación, las mujeres tenían más probabilidades de reportar dificultades motoras gruesas y no motoras y un impacto negativo en las actividades y la participación, mientras que los hombres tenían más probabilidades de reportar dificultades motoras finas.

Discapacidad intelectual

Existe poca investigación sobre las diferencias de sexo/género en las discapacidades intelectuales no sindrómicas. En adolescentes y adultos con discapacidad intelectual, la depresión parece ser más común en las mujeres, y los trastornos psicóticos y de personalidad más comunes en los hombres. La evidencia de un estudio de registro sugiere que, en la edad adulta tardía, las mujeres con discapacidad intelectual tienen más probabilidades de tener demencia que los hombres con discapacidad intelectual. La literatura sobre fenotipos conductuales en discapacidades intelectuales sindrómicas es exhaustiva, pero existen pocos estudios sobre las diferencias sexo/género. Esta escasez se debe probablemente a que algunas de estas afecciones son raras, lo que resulta en tamaños de muestra pequeños o específicos del sexo (por ejemplo, el síndrome de Rett, que afecta casi exclusivamente a las mujeres).

En el síndrome del cromosoma X frágil (SXF), una forma sindrómica relativamente común de discapacidad intelectual causada por una mutación (expansión de repetición de trinucleótidos CGG) en el gen de la ribonucleoproteína 1 del mensajero X frágil (*FMR1*), la relación mujer-hombre es de aproximadamente 1:1.6. Los hombres con SXF a menudo tienen discapacidad intelectual grave y TDAH concurrente, ansiedad y características del autismo. Por el contrario, las mujeres con SXF suelen tener discapacidad intelectual leve o CI límite a promedio, con trastornos de aprendizaje concurrentes, dificultades socioemocionales y problemas psiquiátricos. Es probable que estas diferencias sean el resultado de que los hombres son hemicígotos para la mutación, mientras que las mujeres portan mutaciones heterocígotas y tienen una copia funcional del gen *FMR1*. A pesar de que las mujeres con SXF tienen dificultades cognitivas y dismorfismo más leves, un mayor funcionamiento adaptativo y habilidades de comunicación verbal más fuertes, no necesariamente tienen mejores resultados que los hombres con SXF.

Acceso y respuesta a la intervención

Las mujeres neurodivergentes y sus padres han expresado claramente la necesidad de que el sexo y el género sean considerados en relación con la intervención terapéutica y el apoyo; sin embargo, pocos estudios han examinado si el acceso y la respuesta a la intervención difieren entre mujeres y hombres neurodivergentes. En el TDAH, la evidencia sugiere que las niñas (pero no los adultos) tienen menos probabilidades que los niños varones de recibir medicamentos si no hay desafíos de externalización concurrentes. En cuanto a los perfiles farmacodinámicos para formulaciones de liberación prolongada de metilfenidato para el TDAH, en comparación con los hombres, las mujeres muestran una mejor respuesta a las 1.5 h después de la administración y una respuesta inferior a las 12 h.

En el síndrome de Tourette, un estudio publicado en 1989 encontró que el haloperidol produce una mejor respuesta al tratamiento en las mujeres que en los hombres. En el autismo, los ensayos de intervenciones grupales de habilidades sociales mostraron mejores efectos sobre la capacidad de respuesta social en las mujeres que en los hombres, a pesar de que muchas mujeres luchan por encajar en estos grupos predominantemente masculinos. En resumen, los atributos relacionados con el sexo y el género pueden ser moderadores importantes del acceso y la respuesta a las terapias y el apoyo en todos los niveles biológicos y sociales, pero sus roles exactos (tanto estadística como mecánicamente) aún no se han aclarado en ensayos bien potenciados.

Biología del cerebro

Autismo

Con respecto a los cambios asociados al autismo en la morfología cerebral, más evidencia apoya una influencia del sexo/género en el patrón espacial de estos cambios que simplemente en el tamaño de su efecto. Según una revisión sistemática, los efectos de interacción sexo/género por diagnóstico se observan predominantemente en regiones del cerebro que también tienden a variar según sexo/género en el desarrollo típico; por ejemplo, regiones de red visual, límbica, cerebelosa, sensoriomotora, atención ventral y modo predeterminado. En estas regiones, los varones autistas suelen presentar valores más altos y las mujeres autistas menores en grosor, volumen y área superficial cortical que sus contrapartes neurotípicas.

Según un análisis a gran escala publicado en 2020, tanto los hombres como las mujeres autistas tienen un mayor grosor cortical que los individuos neurotípicos, aunque estas diferencias se concentran en diferentes regiones cerebrales en los dos sexos. Otro estudio a gran escala publicado en 2022 utilizó un marco de aprendizaje profundo que había sido entrenado en imágenes estructurales de cerebros neurotípicos para predecir el sexo biológico.

Al aplicar este modelo de predicción a dos grandes muestras de imágenes cerebrales estructurales de personas autistas, los investigadores identificaron un cambio replicable hacia una anatomía cerebral más típica masculina tanto en hombres como en mujeres autistas. En las mujeres, este cambio fue impulsado principalmente por características en regiones asociadas con el procesamiento visual, facial y del habla, mientras que en los hombres fue impulsado principalmente por regiones asociadas con la recompensa y el procesamiento motor.

Los estudios han encontrado que, en comparación con los niños neurotípicos emparejados por sexo, las mujeres autistas, pero no los hombres, tienen una circunferencia cefálica más pequeña en el

primer año de vida. Se ha observado un crecimiento excesivo del cerebro entre 1 y 5 años de edad tanto en hombres autistas como en mujeres autistas, y afecta notablemente a regiones cerebrales parcialmente diferentes o muestra diferentes trayectorias de desarrollo en diferentes sexos / géneros. En un estudio longitudinal que abarcó la infancia temprana y media, el crecimiento excesivo del cerebro de los hombres autistas fue impulsado predominantemente por el aumento del crecimiento de la materia gris, mientras que las mujeres autistas mostraron trayectorias de crecimiento más lentas de la materia gris y blanca en comparación con sus pares neurotípicos. En la misma cohorte, las regiones cerebrales en desarrollo que tienen conexiones monosinápticas con la amígdala mostraron alteraciones volumétricas cualitativamente diferentes en mujeres autistas y hombres autistas, y el volumen de la amígdala se correlacionó con comportamientos de internalización solo en mujeres. Los estudios en adolescentes y adultos han identificado diferencias volumétricas de sexo/género específicas de la región, especialmente en regiones límbicas. Además, se observaron mayores reducciones de la materia blanca en mujeres autistas en la juventud y en hombres autistas en la edad adulta. Se ha encontrado que las alteraciones en la covarianza de densidad de materia gris (una medida de conectividad estructural) en las redes de prominencia, control ejecutivo y modo predeterminado difieren entre mujeres autistas en edad preescolar y hombres. En otro estudio, tanto los hombres autistas como las mujeres autistas mostraron alteraciones en comparación con sus pares neurotípicos en la nitidez del límite de la materia gris a blanca. Sin embargo, estas alteraciones ocurrieron en diferentes regiones cerebrales en mujeres y hombres y con mayores efectos en mujeres.

Se han identificado interacciones sexo/género replicables por diagnóstico en tractos de fibras (principalmente en propiedades microestructurales de la sustancia blanca, como la anisotropía fraccional) que comúnmente muestran diferencias sexo/género en individuos neurotípicos (por ejemplo, el cuerpo calloso, corona radiata, cíngulo y fascículo fronto-occipital inferior). Se han reportado desviaciones en el desarrollo del tracto de la materia blanca de las normas de edad específicas de sexo/género en individuos diagnosticados con autismo, TDAH y esquizofrenia en etapa temprana. Curiosamente, tales desviaciones, especialmente en los tractos que conectan las regiones de la corteza prefrontal, son compartidas entre individuos autistas y sus hermanas no diagnosticadas. En la primera infancia, hay evidencia de efectos de interacción sexo/género por diagnóstico sobre la conectividad estructural callosa, pero no sobre las trayectorias de desarrollo del tracto. En general, la evidencia indica que la organización estructural del cerebro difiere entre mujeres y hombres autistas en comparación con sus contrapartes neurotípicas, especialmente con respecto al patrón espacial de alteraciones y sus trayectorias de desarrollo. Muchas

de estas alteraciones diferenciales de sexo/género asociadas con el autismo se superponen con estructuras cerebrales que también muestran diferencias de sexo / género en poblaciones neurotípicas.

Funcionalmente, los estudios de regiones de interés han encontrado efectos de interacción sexo/género por diagnóstico en la conectividad funcional en estado de reposo del modo predeterminado, la prominencia y las redes de atención ventral, así como en las regiones límbicas y el cerebelo, aunque la dirección de los efectos varía entre los estudios y las condiciones. Las diferencias sexo/género en la conectividad del estado de reposo de la amígdala se atenuaron en los niños autistas en comparación con los neurotípicos. La conectividad homotópica espejada con vóxel, un proxy para el procesamiento transhemisférico, mostró efectos replicables de interacción occipital sexo/género por diagnóstico. Los estudios de RM funcional basada en tareas (IRMf) han utilizado predominantemente tareas de procesamiento social y han identificado efectos de interacción sexo/género por diagnóstico predominantemente en regiones de red de modo límbico y predeterminado. Cuando se encontraron interacciones sexo/género por diagnóstico, los hallazgos más comunes fueron hipoactivación en hombres autistas en comparación con mujeres autistas.

Se ha propuesto un desequilibrio entre la actividad neuronal excitatoria e inhibitoria como un mecanismo central del autismo. Curiosamente, un estudio que estimó el equilibrio excitación-inhibición utilizando datos de fMRI en estado de reposo encontró que los adultos varones autistas, pero no las mujeres adultas autistas, mostraron un desequilibrio excitación-inhibición hacia una mayor excitación en comparación con sus contrapartes neurotípicas en la red de modo predeterminado y otras áreas. En mujeres adultas autistas, el equilibrio excitación-inhibición se asoció con un mayor camuflaje estimado. Los resultados de estudios en modelos animales y patrones de expresión génica en humanos también han llevado a la especulación de que la aparición del autismo es impulsada por reacciones plásticas cerebrales después de eventos genéticos y ambientales. Tales reacciones plásticas ocurren más fácilmente en hombres que en mujeres e involucran regiones cerebrales perceptivas o relacionadas con el lenguaje, lo que lleva a la prevalencia preponderante masculina de autismo y fortalezas cognitivas autistas. En conjunto, las alteraciones cerebrales funcionales en el autismo parecen diferir entre mujeres y hombres, pero debido a la heterogeneidad de los diseños y hallazgos del estudio, sería prematuro sacar conclusiones firmes sobre cómo difieren.

A la luz de la hipótesis del desequilibrio excitación-inhibición del autismo, los estudios han investigado los correlatos neuroquímicos del autismo, centrándose en el glutamato y el ácido γ -aminobutírico (GABA),

los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios predominantes en el SNC. En un estudio que utilizó espectroscopia de resonancia magnética (MRS), las diferencias neurotípicas de sexo/género en compuestos glutamato-glutamina y N-acetilo en radiaciones talámicas posteriores bilaterales y el semioval central izquierdo fueron parcialmente atenuadas o revertidas en individuos autistas. Se cree que los compuestos N-acetil tienen un papel importante en el gasto energético a largo plazo y en la síntesis de mielina. Otro estudio de MRS encontró un efecto de interacción sexo/género por diagnóstico en la concentración de GABA en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. La concentración talámica de GABA se correlacionó positivamente con los rasgos autistas en mujeres autistas y se correlacionó negativamente con estos rasgos en hombres autistas. Un estudio que utilizó PET y resonancia magnética simultánea encontró que, en comparación con individuos neurotípicos, la asociación entre el grosor cortical y el potencial de unión al receptor GABAA en la circunvolución postcentral izquierda fue diferente en adultos varones autistas, pero no en mujeres adultas autistas. En resumen, los estudios sobre alteraciones específicas de sexo/género en la neuroquímica relacionada con el autismo son escasos hasta la fecha, con alguna evidencia limitada de diferencias en la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria en regiones particulares.

TDHA

Tanto los hombres como las mujeres diagnosticadas con TDHA tienen reducciones en el volumen de algunas regiones del cerebro en comparación con sus pares neurotípicos. Las reducciones de volumen en los ganglios basales, las regiones de la corteza prefrontal medial y premotora se han encontrado predominantemente en los hombres, y las reducciones en las regiones premotoras y prefrontales laterales parecen ser más comunes en las mujeres. En los niños, la reducción del volumen cerebral total se ha asociado tanto con el TDHA como con puntuaciones poligénicas más altas para el TDHA, con ambos efectos más fuertes en hombres que en mujeres. La reducción del volumen caudado en adultos varones diagnosticados con TDHA en comparación con adultos varones neurotípicos se correlacionó con síntomas hiperactivos-impulsivos, mientras que no se observó tal efecto en mujeres adultas. En contraste, las reducciones de volumen en el putamen y el tálamo se asociaron con síntomas de TDHA en niños femeninos pero no en niños diagnosticados con TDHA.

Un estudio en niños en edad escolar identificó efectos de interacción sexo/género por diagnóstico en las medidas de microestructura de la sustancia blanca, que también se correlacionó con el rendimiento del control inhibitorio. Más específicamente, en comparación con los participantes neurotípicos, los hombres diagnosticados con TDHA tenían alteraciones

en la anisotropía fraccional en las regiones motoras primarias, mientras que las mujeres con TDHA tenían alteraciones en las regiones orbitofrontales mediales. Otro estudio, que evaluó los tractos de fibras callosas, encontró un efecto de interacción sexo/sexo por diagnóstico sobre la difusividad radial en los tractos parietales posteriores; la difusividad fue alterada solamente en mujeres diagnosticadas con TDHA y correlacionada con el control de la atención en ambos sexos/géneros. En conjunto, los correlatos estructurales cerebrales tanto del diagnóstico como de los rasgos del TDHA difieren en parte entre hombres y mujeres, lo que podría subyacer a las diferencias relacionadas con el sexo/género en las características de comportamiento del TDHA.

La evidencia de un estudio sugiere que, en comparación con sus pares neurotípicos, las mujeres con TDHA en edad escolar muestran más alteraciones en la conectividad funcional en estado de reposo entre las regiones estriada y prefrontal que los hombres. La conectividad funcional entre estas regiones también se correlacionó con un mayor descuento por retraso de las recompensas monetarias, un indicador del funcionamiento alterado de la recompensa y la impulsividad, que se elevó solo en las mujeres con TDHA. Un estudio que exploró la lateralización encontró, además de los efectos independientes del sexo/género del TDHA, más lateralización hacia la izquierda en individuos masculinos diagnosticados con TDHA y más lateralización hacia la derecha en individuos femeninos diagnosticados con TDHA. En adultos neurotípicos, los rasgos de falta de atención e hiperactividad se asociaron con la conectividad del estado de reposo estriatal a diferentes regiones en hombres y mujeres. La evidencia emergente también indica alteraciones específicas de sexo/género en la conectividad funcional entre el cuerpo estriado límbico y las regiones de la red del modo frontal predeterminado en niños diagnosticados con TDHA, con una mayor conectividad en el TDHA en comparación con los niños neurotípicos solo en hombres. En general, las alteraciones de la conectividad funcional cerebral asociadas con un diagnóstico de TDHA, rasgos específicos de TDHA y funcionamiento de recompensa parecen diferir entre individuos femeninos y masculinos, especialmente en las regiones límbica y prefrontal.

Un estudio de muestra pequeña en niños que utilizaron MRS de protón de voxel único encontró un efecto de interacción sexo/género por diagnóstico para la concentración de N-acetilaspártato en la sustancia blanca frontal dorsolateral derecha, con concentraciones especialmente bajas en mujeres con TDHA, lo que podría indicar niveles elevados de muerte o lesión neuronal. Otro estudio encontró diferencias de sexo/sexo en las concentraciones de colina cerebelosa y glutamato-glutamina con niveles más bajos en las mujeres y efectos de interacción entre la edad y el sexo/sexo para las concentraciones de colina, creatina

y glutamato-glutamina en la corteza cingulada anterior pregenual en adultos diagnosticados con TDAH. La colina se asocia con el metabolismo energético y la creatina con la mielinización. Estos hallazgos podrían ser evidencia potencial de diferencias de sexo/género en los retrasos en la maduración cerebral relacionados con el TDAH, aunque el estudio evaluó a los adultos. En resumen, existe evidencia preliminar de mecanismos neuroquímicos específicos de sexo/género subyacentes al TDAH, que afectan no solo a los neurotransmisores sino también a otros metabolitos relacionados con la maduración o lesión cerebral.

Dislexia

Los resultados de algunos estudios indican que las mujeres disléxicas tienen cambios más frecuentes o pronunciados en el volumen cerebral a nivel bruto que los individuos masculinos disléxicos. Estos cambios incluyen un volumen reducido de todo el cerebro, una reducción de la materia gris del hemisferio derecho y del volumen bilateral de materia blanca, y un aumento de la proporción de materia gris del hemisferio izquierdo a la sustancia blanca, en comparación con los individuos neurotípicos. Un estudio que evaluó los volúmenes cerebrales enteros y lobulares entre participantes de tres países no encontró interacciones sexo/género por diagnóstico. Los resultados de algunos estudios indican que algunas alteraciones relacionadas con la dislexia son específicas de individuos femeninos. Por ejemplo, las reducciones en la materia gris del hemisferio derecho, especialmente las regiones sensoriomotoras (precuneus, cuneus, circunvolución precentral y postcentral) y el área de forma visual de la palabra izquierda. En contraste, se han observado alteraciones en la asimetría izquierda-derecha del planum temporale, y reducciones en el grosor cortical de la materia gris del hemisferio izquierdo en el giro temporal medio y superior, corteza orbitofrontal, giro frontal inferior, corteza temporoparietal y giro fusiforme en individuos masculinos disléxicos en comparación con individuos masculinos neurotípicos. La evidencia preliminar sugiere que las alteraciones cerebrales estructurales están más extendidas anatómicamente en mujeres disléxicas que en hombres disléxicos, que tienen una participación más clara de las regiones clásicas de la red de lectura. Un estudio de 1H-MRS evaluó las concentraciones de metabolitos de neurotransmisores en la corteza cingulada anterior e identificó niveles más altos de colina y mioinositol en asociación con una velocidad de procesamiento reducida en niños disléxicos y neurotípicos. Esta asociación no fue observada en niños varones. En conjunto, hay evidencia preliminar de que las mujeres disléxicas tienen alteraciones cerebrales más generalizadas que los hombres.

Síndrome de Tourette

Los hallazgos preliminares indican que, en comparación con los niños neurotípicos, los niños

varones con síndrome de Tourette tienen alteraciones en el grosor cortical y callosal y en el volumen de los ganglios basales; estas alteraciones no fueron observadas en niñas con síndrome de Tourette. Un estudio encontró una reducción del grosor cortical en las regiones prefrontal, orbitofrontal y parietal en hombres con síndrome de Tourette en comparación con mujeres con síndrome de Tourette, así como una correlación negativa entre la gravedad de los tics y las regiones postcentral y precentral que fue significativamente más fuerte en hombres que en mujeres. Otro estudio en niños con síndrome de Tourette identificó un efecto de interacción sexo/sexo por diagnóstico sobre el volumen de materia gris del hipotálamo bilateral. En un estudio de 2001 que incluyó participantes de 6 a 63 años, las diferencias de sexo/género en el volumen parieto-occipital (incluyendo materia gris y blanca) observadas en el grupo neurotípico disminuyeron en el grupo de síndrome de Tourette, especialmente en adultos. En general, la evidencia actual sugiere que los hombres con síndrome de Tourette podrían tener alteraciones cerebrales más generalizadas que sus contrapartes neurotípicas que las mujeres con síndrome de Tourette, y que las diferencias típicas de sexo/género cerebral se reducen en individuos diagnosticados con síndrome de Tourette.

Discapacidad intelectual

Se han observado diferencias de sexo/género en los correlatos cerebrales del SXF. El agrandamiento caudado, una característica llamativa en el SXF, es más pronunciado en hombres que en mujeres, mientras que una disminución en el tamaño del vermis cerebeloso, que se correlaciona con el CI, parece ser similar en mujeres y en hombres con SFX. Durante el procesamiento de la mirada, las mujeres con SXF muestran una reducción de la ínsula y la activación del giro fusiforme, mientras que los hombres con SXF muestran una mayor activación de la amígdala y la ínsula, en comparación con los individuos neurotípicos.

Los efectos de la moderación de sexo/género sobre la estructura y función cerebral en discapacidades intelectuales no sindrómicas siguen siendo en gran medida inexplorados. Además, los efectos del CI generalmente no se capturan suficientemente en los estudios de neuroimagen de sexo/género en condiciones de desarrollo neurológico, y la mayoría de los estudios controlan el CI como una covariable molesta o simplemente excluyen a los participantes con discapacidad intelectual. Los resultados de un metaanálisis indican que el volumen de todo el cerebro se correlaciona positivamente con el CI entre sexos/géneros tanto en cohortes neurotípicas como neurodivergentes. Sin embargo, en un estudio de fMRI, las características de conectividad cerebral en estado de reposo que predijeron un mayor coeficiente intelectual difirieron entre hombres y mujeres neurotípicos.

Genómica

La mayoría de los rasgos hereditarios están sujetos a diferentes responsabilidades por sexo. En relación con el autismo, el llamado modelo de efecto protector femenino propone que las mujeres autistas heredan más variantes genéticas que aumentan la probabilidad de autismo en comparación con los hombres autistas. La mayor prevalencia de autismo (en comparación con la de la población general) ocurre entre los individuos que tienen un pariente femenino autista cercano y la probabilidad de autismo aumenta en los hermanos de niñas autistas nacidos más tarde, en comparación con los hermanos autistas (conocido como el efecto Carter).

Del mismo modo, en el contexto del TDAH, las madres diagnosticadas con TDAH transmiten una mayor probabilidad de TDAH a la descendencia que los padres, aunque esto no se ha encontrado en todos los estudios. La propensión genética a diversas afecciones del desarrollo neurológico puede asociarse con heterogeneidad fenotípica diferenciada por sexo; por ejemplo, los hermanos varones de mujeres con trastornos de ansiedad tienen probabilidades relativas elevadas de TDAH o cualquier condición del desarrollo neurológico, aunque este efecto también podría representar un sesgo diagnóstico de sexo/género.

Los estudios genéticos moleculares indican que las mujeres autistas portan variantes genéticas más comunes asociadas con el autismo que los hombres autistas. Las puntuaciones poligénicas para el autismo, basadas en la suma ponderada de alelos de susceptibilidad presentes, aumentan en mujeres autistas sin discapacidad intelectual, en madres no autistas y hermanas femeninas, y en madres con fenotipos de autismo subdiagnósticos más amplios. En un estudio separado, no se encontraron diferencias consistentes dentro del rasgo sexual en la heredabilidad, refiriéndose a la proporción de la varianza fenotípica explicada por todos los polimorfismos de nucleótido único (SNP) medidos, en un análisis de datos de 20 afecciones psiquiátricas y del desarrollo neurológico, incluido el autismo y el TDAH. Esto es a pesar de la existencia de varias asociaciones estadísticas SNP específicas del sexo compartidas entre el autismo y el TDAH. Las mujeres autistas también son más propensas que los hombres autistas a llevar una mayor carga de variantes raras de novo, lo que está inversamente relacionado con la carga de puntuación poligénica. Además de las mutaciones dominantes, las mutaciones bialélicas recesivas son descriptivamente más prevalentes en mujeres autistas que en hombres autistas. En relación con las variantes estructurales, algunas variaciones en el número de copias relacionadas con la condición del desarrollo neurológico muestran diferencias fenotípicas de sexo. El autismo es más frecuente en varones con síndromes de duplicación 22q11.2 y deleción 16p11.2 que en mujeres con estos síndromes. Estos hallazgos sugieren

que la probabilidad diferencial por sexo de desarrollar autismo es relevante para los factores relacionados con el sexo que modifican los efectos de las variantes comunes y raras asociadas con el autismo.

Las aneuploidías de los cromosomas sexuales (ASC) están asociadas con una mayor prevalencia de autismo, TDAH y déficits cognitivos y de lenguaje, particularmente en asociación con fenotipos masculinos. Por ejemplo, la prevalencia del diagnóstico de autismo es casi el doble en individuos con síndrome XYY (en promedio 30%) que en individuos con síndrome XXY (18%) y síndrome XXX (15%), aunque sigue siendo mayor en individuos con los dos últimos síndromes que en la población general. Los síntomas y diagnósticos del TDAH también aumentan notablemente en estos tres tipos de trisomía del cromosoma sexual. La dosis cromosómica puede influir en los fenotipos de SCA debido al exceso o reducción del número de cromosomas sexuales; por ejemplo, un cromosoma Y supernumerario está particularmente asociado con un funcionamiento social y atencional reducido.

La inactivación del cromosoma X (XCI) también podría explicar la heterogeneidad fenotípica. Las condiciones del desarrollo neurológico ligadas al cromosoma X, el SXF y el síndrome de Rett, se asocian con resultados conductuales y de desarrollo diferenciados por sexo en estudios en humanos y animales, aunque esto no es universal para los genes ligados al cromosoma X. La evidencia sugiere que el sesgo XCI puede causar variabilidad fenotípica entre los miembros femeninos de la familia con SXF, pero la evidencia sobre el papel de XCI en el fenotipo del síndrome de Rett no es concluyente. Algunos genes escapan a XCI (es decir, continúan expresándose tanto en el cromosoma activo como en el inactivo) y contribuyen a la variación compleja de rasgos y fenotipos SCA a través de efectos de dosificación asociados con una mayor expresión de genes que no han sido silenciados. Los genes del cromosoma Y que podrían contribuir al sesgo sexual en las condiciones del desarrollo neurológico incluyen *NLGN4Y*, un gen candidato al autismo, y *SRY*, un gen expresado en el cerebro que estimula el desarrollo gonadal masculino y la producción de testosterona fetal. Algunos genes autosómicos muestran una expresión sexualmente diferenciada en el contexto de condiciones del desarrollo neurológico; por ejemplo, genes implicados en la vía de señalización *Wnt* en TDAH y *SHANK1* en autismo. En estudios en modelos animales, los genes candidatos al autismo *Chd8* y *Cntnap2* muestran expresión diferenciada por sexo.

En resumen, las contribuciones genéticas a las diferencias sexuales en las condiciones del desarrollo neurológico son pequeñas y poligénicas, y generalmente se requieren tamaños de muestra grandes para detectar los efectos. Los estudios que investigan el llamado efecto protector femenino en el autismo han utilizado muestras parcialmente superpuestas, por lo que se requiere una replicación

independiente. Una publicación de 2019 describe un método para la estimación de la dosis de genes ligados al cromosoma X a partir de las estadísticas resumidas de los estudios de asociación de todo el genoma, que ayudará en la investigación de la variación ligada al cromosoma X en rasgos complejos. El estudio de XCI y genes de escape en humanos es metodológicamente desafiante y difícil de relacionar con los tejidos cerebrales humanos, aunque los catálogos de XCI en tejidos humanos han ayudado a identificar genes que contribuyen a las diferencias específicas del sexo.

Hormonas sexuales

Las hormonas esteroides, particularmente los andrógenos, podrían ser mediadores biológicos (y moderadores potenciales de factores etiológicos genéticos) de las diferencias sexuales demostradas en la prevalencia del autismo. Las teorías del “cerebro masculino extremo” y los andrógenos fetales postulan que la exposición in utero a los andrógenos aumenta los rasgos cognitivos estereotípicamente masculinos prevalentes (‘sistematización’), que son en promedio más altos en individuos autistas que en individuos no autistas, proporcionalmente más que los rasgos cognitivos estereotípicamente predominantes en mujeres (‘empatía’). Apoyando estas teorías, los marcadores físicos de la exposición a andrógenos en el útero, como una menor proporción de dígitos 2D a 4D o una mayor masculinidad de referencia facial, se asocian con una mayor prevalencia de diagnósticos de autismo y TDAH. La exposición a andrógenos en el útero se asocia con resultados del desarrollo neurológico en modelos de roedores (a través de la aromatización de testosterona a estradiol). Sin embargo, en los primates el mecanismo es más complejo y aún no se ha aclarado completamente. Un pequeño número de estudios ha encontrado asociaciones entre concentraciones más altas de andrógenos y estrógenos (particularmente estradiol) en el líquido amniótico y una mayor probabilidad de un diagnóstico de autismo en niños varones. En contraste, el estradiol sérico materno bajo se asoció con diagnósticos de autismo en la descendencia. El síndrome de ovario poliquístico materno, una condición asociada con niveles elevados de testosterona, se asocia con una mayor probabilidad de diagnósticos de autismo, TDAH y trastorno de tics crónicos en la descendencia, independientemente del sexo. Sin embargo, no existe una asociación consistente entre la exposición a andrógenos en el útero y los rasgos autistas.

El papel de las hormonas esteroides está estrechamente relacionado con la placenta, el ambiente en el útero y la inflamación. De hecho, el sistema inmunológico parece actuar bidireccionalmente con el sistema endocrino. En modelos animales, la señalización relacionada con el sistema inmunitario y las acciones celulares están implicadas en la masculinización cerebral, el patrón sináptico específico del sexo y los comportamientos

sociales de los animales. Por ejemplo, la señalización interrumpida de las prostaglandinas durante un período crítico del desarrollo cerebeloso se asocia con déficits en el comportamiento de juego en roedores machos. El valproato de sodio es un teratógeno importante asociado con déficits cognitivos y autismo en humanos. Los ratones expuestos al valproato de sodio en el útero mostraron diferencias específicas de sexo en el metabolismo de los esteroides en el cerebro.

La evidencia sugiere que la obesidad materna resulta en la maduración temprana del eje hipotálamico-pituitario-suprarrenal fetal, lo que podría alterar la programación neuronal fetal y promover resultados del desarrollo neurológico específicos del sexo. Además de los efectos metabólicos y neuroendocrinos, la obesidad se asocia con un estado proinflamatorio, lo que sugiere un papel para la activación inmune materna en el desarrollo de condiciones del neurodesarrollo.

La evidencia de estudios en animales y humanos también sugiere que los compuestos disruptores endocrinos como el bisfenol A afectan los resultados del desarrollo neurológico a través del funcionamiento de las células inmunes, aunque la mayoría de los estudios en humanos están limitados por medidas imprecisas de exposición y se justifican estudios epidemiológicos más rigurosos. Los resultados sexualmente dimórficos, potencialmente mediados por la señalización alterada del receptor de estrógeno β , se han asociado con la expresión alterada de genes relacionados con el autismo en los transcriptomas de cachorros de rata expuestos. Los hallazgos convergentes de los estudios transcriptómicos indican que los individuos autistas han aumentado la expresión cortical cerebral de genes asociados con las funciones gliales e inmunes, y disminuido la expresión de genes neuronales y sinápticos, en comparación con los individuos neurotípicos. Curiosamente, estos hallazgos reflejan la expresión génica diferenciada por sexo en individuos neurotípicos: en comparación con las mujeres neurotípicas, los hombres neurotípicos tienen una mayor expresión de genes gliales e inmunes y una disminución de la expresión de genes neuronales y sinápticos. Esta observación proporciona información sobre la neurobiología diferenciada por sexo, pero es necesario superar limitaciones como la subrepresentación de las mujeres en estas cohortes para que los hallazgos sean verdaderamente informativos.

Inmunología

Las diferencias sexo/género en las respuestas inmunológicas están presentes a lo largo de la vida y contribuyen a la susceptibilidad diferencial a infecciones y enfermedades autoinmunes en la población general. Las alteraciones inmunes específicas, como la activación inmune materna y la infección, así como los perfiles diferenciales de citoquinas y quimiocinas, se han relacionado con condiciones del desarrollo

neurológico, particularmente autismo y TDAH. Las infecciones prenatales maternas aumentan la probabilidad de autismo, discapacidades intelectuales y TDAH en la descendencia, y la presencia de estados específicos de enfermedad inflamatoria durante el embarazo (por ejemplo, asma materna, diabetes o enfermedades autoinmunes) se ha asociado con autismo, TDAH y síndrome de Tourette. Se ha observado evidencia de neuroinflamación en estudios post mortem en individuos que tenían condiciones de desarrollo neurológico, y los estudios de expresión génica indican sobreactivación microglial. Además, los trastornos inmunológicos de los padres (por ejemplo, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedades atópicas/alérgicas) están asociados con el autismo y el TDAH en la descendencia. También se han identificado factores genéticos compartidos o causas familiares de afecciones del desarrollo neurológico y trastornos autoinmunes.

La investigación sobre las intersecciones sexo/género e inmunología en condiciones de neurodesarrollo sigue siendo escasa. Un estudio de registro noruego encontró tasas más altas de psoriasis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en mujeres que en hombres diagnosticados con TDAH. Los estudios en animales han generado alguna evidencia de que los efectos de la activación inmune son moderados por el sexo de la descendencia. Por ejemplo, la descendencia masculina, pero no femenina, de ratones expuestos exhibió niveles elevados de citoquinas IL-6 y comportamientos restringidos repetitivos en comparación con la descendencia de ratones control emparejados por sexo. Sin embargo, otros estudios encontraron efectos más pronunciados de la activación inmune materna en la descendencia femenina. En resumen, aunque existe evidencia sólida de que algunos mecanismos inmunológicos difieren para mujeres y hombres en la población general, y es probable que los procesos inmunes estén alterados en condiciones de desarrollo neurológico, el estudio de las diferencias de sexo/género en las respuestas y mecanismos inmunes en poblaciones neurodivergentes aún está en su infancia.

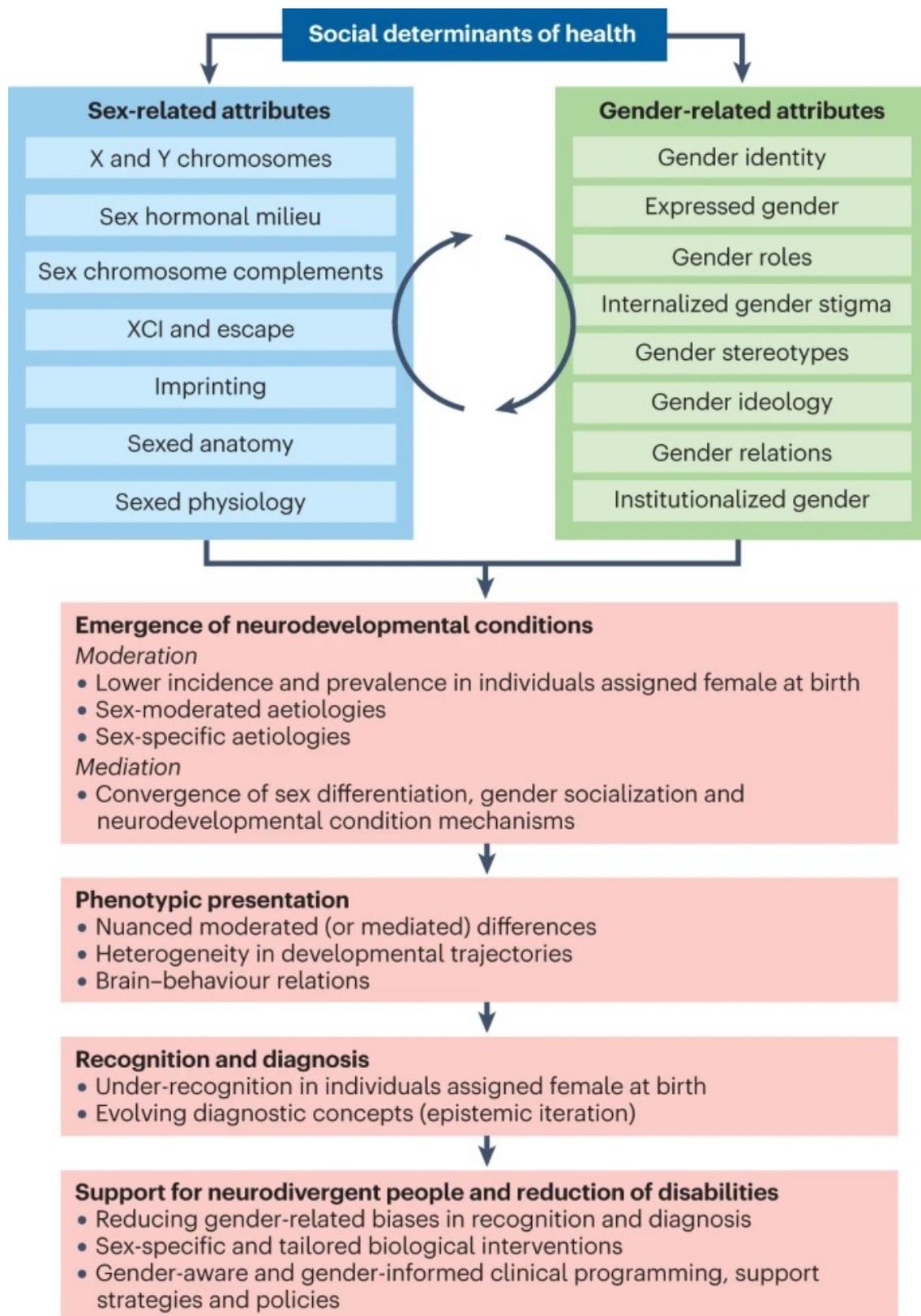
Eje intestino-cerebro y microbioma

La evidencia sugiere que el eje intestino-cerebro y el microbioma pueden modular el desarrollo y el comportamiento cerebral, afectando la salud mental y los resultados del desarrollo neurológico, al tiempo que interactúan con los atributos relacionados con el sexo. En la población general, algunos trastornos gastrointestinales son más comunes en los hombres (por ejemplo, diarrea) y algunos son más comunes en las mujeres (por ejemplo, dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable). También se asocian más a menudo con ansiedad y depresión en las mujeres. Se establecen asociaciones entre las condiciones del desarrollo neurológico, particularmente el autismo y el TDAH, y los problemas gastrointestinales, pero aún no

se han identificado firmas específicas del microbioma. Sin embargo, se ha informado que los determinantes antigénicos específicos (epítomos) encontrados en las superficies de los microorganismos se correlacionan con el sexo/género en el autismo. Además, en estudios con animales, se detectaron perfiles de microbiota intestinal específicos del sexo en el modelo de autismo de ratón BTBR, y la exposición prenatal a niveles elevados de productos microbianos generó diferencias sexuales sutiles en el comportamiento social y los niveles de actividad en diferentes puntos durante el desarrollo. En resumen, aunque la investigación muestra que el eje intestino-cerebro y las influencias del microbioma en los problemas de salud mental y las condiciones del desarrollo neurológico pueden afectar a mujeres y hombres de manera diferente, faltan hallazgos exactos sobre los mecanismos.

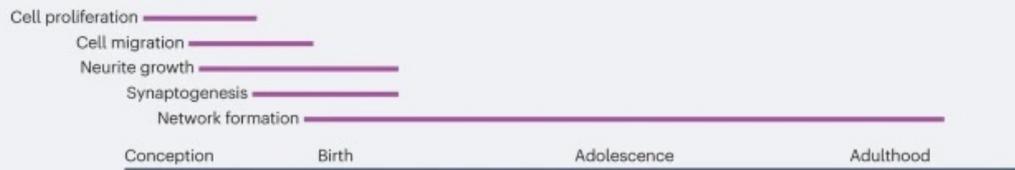
Conclusiones

Múltiples factores relacionados con el sexo y el género impulsan la variabilidad biológica y conductual en las condiciones del desarrollo neurológico. La fuerza de esta evidencia varía, de establecida a emergente, y se extrae de la investigación epidemiológica, conductual, cognitiva, neurobiológica, genética, endocrinológica e inmunológica. En particular, es probable que los mecanismos por los cuales los atributos relacionados con el sexo y el género ejercen sus efectos sobre los resultados del desarrollo neurológico incluyan una amplia gama de procesos biológicos, psicológicos y socioculturales que interactúan. Como las condiciones del desarrollo neurológico se operacionalizan diagnósticamente a través de conjuntos de rasgos y comportamientos prototípicos, es importante que las evaluaciones clínicas y las recomendaciones posteriores para los servicios estén bien informadas por las diferencias matizadas de sexo y género en la gestalt clínica de individuos neurodivergentes. La investigación ha sido fundamental para aumentar la conciencia clínica de tales matices, especialmente en el autismo y el TDAH, y mejorar la identificación y el apoyo oportunos y efectivos de las mujeres neurodivergentes. Aclarar los mecanismos biológicos y los procesos específicos que median las influencias de sexo/género en los fenotipos del desarrollo neurológico brindará nuevas oportunidades para intervenciones biológicas adaptadas al sexo y al género. En el autismo, hay más apoyo para las diferencias cualitativas de sexo / género cerebral, con alteraciones de red más generalizadas y cualitativamente diferentes en las mujeres en comparación con los hombres. Del mismo modo, la creciente evidencia sugiere que los correlatos neuronales del TDAH, la dislexia, el síndrome de Tourette y el SXF podrían ser diferentes en las mujeres que en los hombres.



¿Por qué el sexo y el género son importantes para las condiciones del desarrollo neurológico?

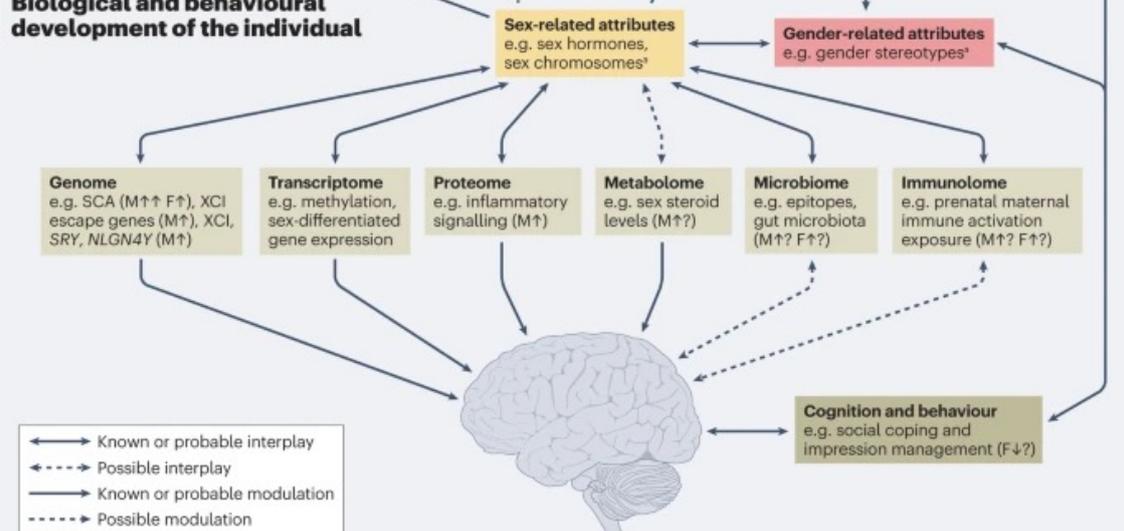
Neurodevelopmental timeline



Exposome



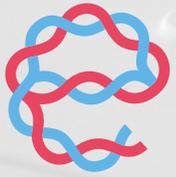
Biological and behavioural development of the individual



Esquema simplificado de las influencias de los atributos relacionados con el sexo y el género en el desarrollo del cerebro.

Bölte, S., Neufeld, J., Marschik, P.B. et al. Sex and gender in neurodevelopmental conditions. *Nat Rev Neurol* 19, 136–159 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41582-023-00774-6>



euroespes
health

8 ACTUALIDAD COVID-19

El debate político sobre el origen de COVID en Estados Unidos



La Cámara de Representantes de los Estados Unidos celebró la primera de una serie de audiencias públicas el 8 de marzo destinadas a explorar cómo comenzó la pandemia de COVID-19. Los miembros del Subcomité Selecto sobre la Pandemia de Coronavirus reconocieron que la cuestión de dónde se originó el coronavirus SARS-CoV-2 se ha politizado mucho. Pero dijeron que ambas hipótesis describen su aparición: una, que se extendió naturalmente de los animales a las personas; la otra, que se filtró de un laboratorio en Wuhan, China, debe ser explorada.

La audiencia en sí, sin embargo, ofreció una fuerte dosis de teatro político, dando un anticipo de las sesiones que seguirán en las próximas semanas y meses. Los republicanos ahora controlan la Cámara de Representantes, por lo que dirigieron la audiencia e invitaron a tres de los testigos: Jamie Metzl, miembro principal del *Atlantic Council*, un grupo de expertos en asuntos internacionales con sede en Washington DC; Robert Redfield, ex director de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, con sede en Atlanta, Georgia; y Nicholas Wade, ex editor científico del *New York Times*. Los tres han apoyado la hipótesis de la fuga de laboratorio.

Los demócratas invitaron a un testigo, Paul Auwaerter, director clínico de la División de Enfermedades Infecciosas de la Escuela de Medicina Johns Hopkins en Baltimore, Maryland.

Uno de los puntos focales para los miembros republicanos del comité fue la idea de que Anthony Fauci, ex director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (NIAID) y asesor médico principal del presidente Joe Biden, había dirigido a la comunidad científica a descartar

una fuga de laboratorio al principio de la pandemia. Antes de la audiencia, publicaron un memorando que sugiere que Fauci “incitó” a un grupo de virólogos en marzo de 2020 a publicar un artículo por correspondencia en *Nature Medicine* concluyendo que un escenario de fuga de laboratorio no era plausible. Mientras tanto, los demócratas centraron gran parte de su energía en Wade. Cuestionaron si era un testigo creíble, dado que ha escrito un libro muy criticado, que ha sido aclamado por los supremacistas blancos, que discute la base biológica de la raza. Wenstrup defendió la inclusión del periodista como testigo, diciendo que Wade había trabajado una vez en *Nature*, y que la audiencia discutiría un artículo por correspondencia publicado en la revista.

Michael Worobey, biólogo evolutivo de la Universidad de Arizona, Tucson, que ha estudiado la evidencia genética desde los primeros días de la pandemia, dijo a *Nature* que encontró los procedimientos “sorprendentemente poco científicos” y que no son un buen augurio para la investigación general. “Ninguno de esos testigos tenía ningún registro científico de investigar y publicar investigaciones revisadas sobre los orígenes de este virus en revistas de calidad”.

El deseo de respuestas de los republicanos aumentó la semana pasada después de que *The Wall Street Journal* informara que el Departamento de Energía de los Estados Unidos (DOE) había entregado un informe de inteligencia clasificado a la Casa Blanca en el que actualizó su postura sobre los orígenes de COVID-19. El departamento, indeciso anteriormente, ahora dice con “escasa confianza” que la pandemia probablemente comenzó a partir de una fuga de laboratorio en China; Sin embargo, la evidencia detrás de este cambio no está clara. Poco después, el director

del FBI, Christopher Wray, dijo a Fox News que su agencia ha pensado durante algún tiempo que el SARS-CoV-2 escapó accidentalmente de un laboratorio en China, pero no reveló ninguna evidencia que informara las opiniones de la agencia.

Mientras tanto, el Consejo Nacional de Inteligencia y otras cuatro agencias apoyan la idea de que la pandemia tuvo un origen natural, también con “escasa confianza”, y dos agencias están indecisas. En agosto de 2021, todas las agencias, incluidos el DOE y el FBI, concluyeron que el SARS-CoV-2 no es un arma biológica, diseñada y liberada de un laboratorio a propósito.

Para David Relman, microbiólogo de la Universidad de Stanford en California, estos recientes anuncios de la comunidad de inteligencia respaldan la idea de que ambas hipótesis para los orígenes de COVID-19 deberían recibir una atención seria, y que no hay evidencia definitiva para apoyar ninguno de los dos en este momento.

Los científicos han estado divididos durante algún tiempo sobre la procedencia del SARS-CoV-2. A principios de la pandemia, en febrero de 2020, algunos investigadores publicaron un artículo por correspondencia en *The Lancet* condenando las “teorías de la conspiración” que sugieren que el coronavirus se había filtrado de un laboratorio en China. Más de un año después, sin embargo, otros, incluido Relman, publicaron una carta en *Science* argumentando que la teoría de la fuga de laboratorio debería ser examinada de manera justa. Este grupo argumentó, en particular, que una investigación de orígenes organizada a principios de 2021 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que incluía a investigadores chinos, había concluido apresuradamente, y sin todas las pruebas necesarias, que una fuga de laboratorio era “extremadamente improbable”.

A principios del año pasado, Worobey y otros investigadores mostraron evidencia genética y de otro tipo de que un mercado masivo en Wuhan, China, donde se vendían animales vivos fue probablemente la fuente del brote de COVID-19. Los científicos concluyeron que estos animales podrían haber albergado SARS-CoV-2 y haberlo transmitido a los humanos que trabajaban en el mercado o lo visitaban. Al mismo tiempo, los defensores de la filtración de laboratorio han cuestionado los fondos otorgados por el NIAID a la organización sin fines de lucro *EcoHealth Alliance*, en la ciudad de Nueva York. EcoHealth se había asociado con el Instituto de Virología de Wuhan (WIV) para estudiar los coronavirus, y algunos han afirmado que los investigadores del instituto utilizaron fondos del NIAID para realizar estudios de “ganancia de función” sobre estos virus. Específicamente, los críticos han sugerido que los científicos de WIV manipularon los coronavirus para infectar células humanas, en un momento en que los estudios de ganancia de función estaban prohibidos en los Estados Unidos. Esta es una razón por la cual Fauci, quien dirigió el NIAID hasta diciembre pasado, había querido suprimir la teoría de la fuga de laboratorio al principio de la pandemia. Fauci ha negado que la investigación financiada por el NIAID pueda clasificarse como ganancia de función.

Nature 615, 380–381 (2023). doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00701-1>

Ahora se dice que el origen de COVID está vinculado a perros mapache



Hay evidencias que respalda la hipótesis de que el SARS-CoV-2 se extendió por primera vez de animales a humanos en un mercado en Wuhan, China. Un análisis analizó los datos genéticos de hisopos positivos para COVID tomados de desagües, puestos y el suelo en el mercado a principios de 2020. Seis muestras contenían ADN de perros mapache (*Nyctereutes procyonoides*), que pueden contraer el SARS-CoV-2 y transmitirlo a otros de su especie, incluso si no tienen síntomas. La hipótesis más lógica es que los perros mapaches fueron infectados por el SARS-CoV-2 y diseminaron el virus, según el virólogo **Leo Poon**. No es la última palabra sobre el origen de la pandemia, porque el estudio no confirma si los animales estaban realmente infectados o si el ARN viral en los hisopos provenía de otras fuentes, pero alimenta el debate.

¿Cuándo dejará el COVID de ser una emergencia global?



La Organización Mundial de la Salud (OMS) dice que el brote de COVID-19 probablemente dejará de ser una emergencia global pronto, pero aún no hemos llegado a ese punto. Después de una reunión de su comité de emergencia el 27 de enero, la OMS dijo este mes que todavía considera que el brote es lo que llama una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII), pero que la pandemia de COVID-19 se encuentra en un punto de inflexión, lo que significa que los altos niveles de inmunidad al virus SARS-CoV-2 están comenzando a limitar su impacto y alcance. Sin embargo, la agencia dijo que las naciones deben permanecer vigilantes y sentó las bases para cambios administrativos para mantener la presión sobre el virus en un mundo posterior a la pandemia.

Muchos investigadores están de acuerdo con la evaluación de la OMS. “La OMS no puede decir que la emergencia de salud pública ha terminado cuando hay millones de casos y miles de muertes al día”, dice **Salim Abdool Karim**, epidemiólogo que asesora al gobierno sudafricano sobre COVID-19 y dirige el Centro para el Programa de Investigación del SIDA en Sudáfrica, con sede en Durban. Por ejemplo, China ha visto un aumento en las infecciones y muertes en todo el país desde que levantó su política de cero COVID a finales del año pasado. Pero otros piensan que la pandemia ya ha ido más allá de los criterios legales utilizados para definir un brote de enfermedad infecciosa como ESPII. La decisión de la OMS se produjo el mismo día en que el presidente Joe Biden anunció que Estados Unidos pondría fin a sus propias declaraciones de emergencia de COVID-19 el 11 de mayo.

La concesión y el levantamiento de una ESPII es importante a escala mundial y nacional porque desencadena acciones y redirige recursos en todo el mundo. El estado de emergencia de la OMS obliga a los países miembros de la agencia a reportar casos de infección. En particular, la forma en que la OMS etiqueta el brote es importante como una señal para la comunidad global. Es por eso que algunos investigadores piensan que aún no es el momento de levantar la ESPII. “Declarar terminada la emergencia de salud pública daría permiso a los gobiernos y a algunas agencias de salud pública para mirar hacia otro lado y pasar a otras cosas”, dice **Mark Woolhouse**, epidemiólogo de la Universidad de Edimburgo, Reino Unido. “Sigue siendo un problema de salud pública muy importante. Alrededor de una cuarta parte del mundo todavía no está vacunado, y eso es potencialmente una gran cantidad de personas vulnerables”.

La OMS declaró por primera vez COVID-19 una ESPII en enero de 2020. El estado de emergencia se revisa cada tres meses, cuando un comité de expertos discute la situación y luego hace una recomendación. La próxima oportunidad para que la OMS levante la designación llegará en abril, y algunos dicen que debería ser el final. Una ESPII está definida por las normas vinculantes de la OMS, el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), como “un evento extraordinario” que corre el riesgo de propagar una enfermedad infecciosa a nivel internacional. Esa definición ya no se aplica realmente a COVID-19, dice **Preben Aavitsland**, director de vigilancia del Instituto Noruego de Salud Pública en Oslo. “La enfermedad ya se ha extendido a todos los rincones del mundo. Cuando

el virus ya está abundantemente presente en Nairobi, Napoli, Nashville, Nagoya, Nagpur y Nanjing, no hay riesgo adicional introducido por los viajes y el comercio”.

David Heymann, epidemiólogo de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres que presidió un comité de emergencia de la OMS sobre un brote del virus Zika en 2016, dice que la decisión sobre si eliminar el estado de ESPII de COVID-19 será impulsada por la política, así como las tasas de mortalidad y otros datos.

La situación se hace más compleja por el término “pandemia”. Esto es legal y operativamente distinto de la ESPII, pero a menudo se usa indistintamente para describir el estado del brote de COVID-19. La OMS no tiene el mandato ni el poder de declarar el inicio o el fin de una pandemia, porque, a diferencia de la ESPII, el término no es una categoría en el RSI. La OMS llamó por primera vez a la COVID-19 una pandemia en marzo de 2020, pero contrariamente a los informes, dice el portavoz de la OMS **Tarik Jašarević**, esto no significaba que la agencia hubiera declarado una pandemia. En cambio, simplemente “caracterizó la situación”. Al decir este mes que la crisis de COVID-19 está en un punto de inflexión, el comité de emergencia de la OMS parece estar preparándose para poner fin a la ESPII en abril. Como parte de esa transición, la OMS está alentando a los países a integrar la vigilancia y la vacunación contra la COVID-19 en los programas de rutina.

David Adam. Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00294-9>

¿Deberían administrarse las vacunas contra la COVID anualmente?

Los científicos están divididos sobre una propuesta de la FDA para actualizar las vacunas COVID-19 una vez al año, similar al enfoque de la agencia para actualizar las vacunas contra la influenza. En una reunión del panel asesor de vacunas de la FDA el 26 de enero, algunos investigadores argumentaron que el plan ayudaría a simplificar el complejo calendario de vacunación COVID-19 del país y, como resultado, podría aumentar la aceptación. Pero otros estaban menos convencidos de que la inyección debería actualizarse cada otoño en EE. UU. o si se debería instar a los adultos sanos a recibir una inyección anual. Angela Shen, especialista en vacunas del Hospital de Niños de Filadelfia en Pensilvania, dice que la propuesta, conceptualmente no es una mala idea. Pero cuestiona si los datos respaldan la actualización de la composición de la vacuna una vez al año, porque el SARS-CoV-2 genera nuevas variantes a un ritmo diferente al de la influenza. “Simplemente tachar ‘gripe’ y reemplazarlo con ‘COVID’ en todos los documentos podría no funcionar, porque el COVID no es la gripe”, dice Shen, quien es ex miembro de un panel asesor de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos.

La línea de tiempo para actualizar las vacunas contra la gripe se basa en el patrón estacional bien documentado para la aparición de nuevas cepas: la selección de cepas para las vacunas del hemisferio norte se basa en parte en qué versiones se propagaron ampliamente durante el invierno anterior del hemisferio sur. Aunque hay alguna evidencia de que el SARS-CoV-2 también se propaga estacionalmente, ese patrón no es tan predecible como el de la influenza.

“Entendemos la estacionalidad de la gripe y sabemos exactamente cuándo vacunarla para obtener un efecto óptimo”, dice Luciana Borio, ex científica en jefe interina de la FDA, que ahora es especialista en salud global en el Consejo de Relaciones Exteriores en la ciudad de Nueva York. Pero “simplemente no sabemos si las personas necesitan vacunarse cada año o con menos frecuencia para protegerse del COVID grave”. Además, las variantes del SARS-CoV-2 no barren el

mundo de manera tan uniforme como lo hacen las cepas de influenza, lo que significa que será difícil coordinar la composición de una vacuna COVID-19 a nivel mundial. Bruce Gellin, especialista en salud global de la Iniciativa de Prevención de Pandemias de la Fundación Rockefeller en la ciudad de Nueva York, preguntó en la reunión si la propuesta de actualización anual requeriría implícitamente que otros países sigan las decisiones de la FDA. Bill Falstich, vicepresidente de la cadena de suministro global del fabricante de vacunas *Pfizer*, con sede en la ciudad de Nueva York, respondió: “No necesariamente”.

Aunque ofrecer vacunas COVID-19 junto con vacunas contra la gripe podría aumentar la aceptación, Gellin también cuestionó el plan para ofrecer la vacuna actualizada en otoño en los Estados Unidos. A lo largo de la pandemia, Estados Unidos ha visto una ola de COVID-19 a finales del verano, además de un aumento invernal más grande, lo que podría sugerir que es mejor administrar la vacuna a principios de año. Pero administrar la inyección antes de la ola de invierno podría evitar una oleada de hospitalizaciones, anotó Peter Marks, director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica de la FDA en Silver Spring, Maryland. En invierno, las clínicas están inundadas de personas infectadas con influenza y virus sincitial respiratorio (VSR), lo que llevó a algunos hospitales estadounidenses a acercarse a su capacidad esta temporada.

En la misma reunión, el panel asesor de vacunas respaldó por unanimidad la propuesta de la agencia de adoptar una composición única de vacunación COVID-19 para dosis primarias y de refuerzo. Actualmente, las personas en los Estados Unidos completan una serie primaria de vacunación COVID-19, al menos dos dosis de las vacunas fabricadas por *Pfizer-BioNTech*, *Moderna* o *Novavax*, o una sola inyección de una vacuna de *Johnson & Johnson*, todas las cuales deben ser seguidas por un refuerzo dos meses después. Para el refuerzo, *Pfizer-BioNTech* y *Moderna* al principio ofrecieron una dosis adicional de

su vacuna original, pero las compañías ahora ofrecen solo refuerzos “bivalentes”, que incluyen más de una cepa de SARS-CoV-2.

La aceptación de refuerzos bivalentes ha sido baja en los Estados Unidos: alrededor del 15% de las personas elegibles han recibido una inyección de dos cepas. Algunos expertos dicen que esto se debe a que muchas personas han recibido una mezcla de vacunas, lo que ha llevado a confusión sobre qué tipo de refuerzo deben recibir y cuándo.

“Necesitamos desesperadamente simplificar el calendario de vacunación”, dice Megan Ranney, médica y especialista en salud pública de la Universidad de Brown en Providence, Rhode Island. “Si vamos a mantener nuestra capacidad de vacunar al país, tenemos que avanzar hacia un calendario más estandarizado, desde el punto de vista de la ciencia del comportamiento”. La propuesta de adoptar una composición de vacuna única para toda la serie aliviaría parte de esa confusión, y podría aumentar la aceptación de la vacuna porque las inyecciones podrían ofrecerse junto con las vacunas anuales contra la gripe.

La estandarización de la composición de la vacuna para la serie primaria y de refuerzo probablemente significaría que la vacuna bivalente se convertiría en la formulación principal para las personas que aún no han tenido una serie primaria.

Los refuerzos bivalentes utilizados actualmente en los Estados Unidos, el Reino Unido y otros lugares se dirigen tanto a la cepa “ancestral” del SARS-CoV-2 que circula desde el comienzo de la pandemia como a una cepa de Ómicron. Los datos de los CDC compartidos en la reunión de asesoramiento muestran que las personas de 5 años o más que recibieron solo un refuerzo de una sola cepa tienen el doble de probabilidades de morir de COVID-19 que aquellos que reciben un refuerzo bivalente. Sin embargo, cualquier refuerzo aún reduce las posibilidades generales de muerte por COVID-19.

A algunos panelistas de la reunión les preocupaba la decisión de utilizar una formulación bivalente, en lugar de una actualizada de cepa única, en futuras vacunas. Los científicos señalaron que hay pocos datos sobre la efectividad de las vacunas bivalentes cuando se administran como una serie primaria, particularmente en niños pequeños, que constituyen una gran proporción de las personas que ahora reciben una serie primaria en los Estados Unidos. Y algunos estudios han insinuado que incluir la cepa ancestral podría reducir la efectividad de la vacuna contra Ómicron, debido a un fenómeno llamado impronta inmune.

Max Kozlov. Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00234-7>

La próxima generación de vacunas contra el coronavirus

Las vacunas contra el coronavirus SARS-CoV-2 se han administrado a miles de millones de personas para protegerlas de COVID-19, y han salvado más de 20 millones de vidas. Pero las variantes virales pueden evadir parte de la inmunidad proporcionada por las vacunas originales. Como resultado, los desarrolladores de vacunas de todo el mundo están trabajando en docenas de vacunas COVID-19 de “próxima generación”: no solo actualizaciones de las primeras versiones, sino también las que utilizan nuevas tecnologías y plataformas. Estas vacunas son un grupo diverso, pero el objetivo general es ofrecer una protección duradera que sea resistente al cambio viral. Algunos podrían proteger contra clases más amplias de coronavirus, incluidas las que aún no han surgido. Otros podrían proporcionar una inmunidad más potente, podrían hacerlo en dosis más bajas o podrían ser mejores para prevenir la infección o la transmisión del virus.

Las primeras vacunas COVID-19 aprobadas se probaron para la protección contra versiones del SARS-CoV-2 que no habían cambiado mucho desde que se identificó el virus por primera vez. Estas vacunas vienen en diferentes tipos: algunas están compuestas de ARN mensajero, otras son versiones inactivadas del propio coronavirus o algunas de sus proteínas, pero todas funcionan exponiendo al cuerpo a antígenos (porciones del virus) para provocar una respuesta inmune sin causar enfermedad. En términos generales, esta respuesta inmune proviene de las células B, que producen anticuerpos que pueden impedir que el SARS-CoV-2 infecte las células, y de las células T, que pueden destruir las células infectadas (y apoyar otras respuestas inmunes).

Las vacunas también generan un conjunto de “células de memoria” para la inmunidad prolongada, incluso después de que los niveles iniciales de anticuerpos disminuyen. En una infección posterior, las células B de memoria comienzan a proliferar y diferenciarse en células que producen más anticuerpos. Aunque estas vacunas proporcionan una protección duradera contra

la enfermedad grave, la protección que ofrecen contra la infección viral disminuye en meses. Y las variantes del SARS-CoV-2, como Ómicron, han evolucionado desde entonces con mutaciones que les permiten escapar de parte de esta inmunidad. Por ejemplo, las respuestas de memoria generadas por las vacunas iniciales producen anticuerpos que no se adhieren a Ómicron tan fácilmente. Esto contribuye a reducir la protección contra la infección.

Ya se ha introducido una segunda generación de vacunas para aumentar la inmunidad contra la variante de Ómicron. Es probable que sigan más actualizaciones específicas de variantes a las vacunas, para tratar de mantenerse al día con la evolución viral, aunque no está claro si la protección que ofrecen será particularmente duradera a medida que la inmunidad disminuya y el SARS-CoV-2 evolucione aún más. Como resultado, los equipos de investigación están adoptando varios enfoques para desarrollar nuevas vacunas.

Para abordar las variantes del SARS-CoV-2, los desarrolladores de vacunas *Pfizer-BioNTech* y *Moderna* introdujeron **vacunas actualizadas de ARNm** el año pasado. Estos se llaman **bivalentes**, porque codifican moléculas de la proteína espiga del virus original y de Ómicron. (La proteína espiga es lo que el SARS-CoV-2 utiliza para unirse a las células).

Las vacunas bivalentes funcionan de varias maneras. Al igual que otras vacunas de refuerzo COVID-19, estimulan las células B de memoria ya establecidas por vacunas anteriores; parte de esta respuesta celular conduce a anticuerpos que pueden reconocer Ómicron. Su potencia también puede fortalecerse con el tiempo: cuando se les presenta el pico de Ómicron, las células B de memoria pasan por un proceso evolutivo de “entrenamiento” de mutación y selección, produciendo un grupo de células B que codifican anticuerpos que se unen más estrechamente al pico de Ómicron. Finalmente, los componentes Ómicron de las vacunas bivalentes también reclutan nuevas células B que producen sus propios anticuerpos. Estos

efectos podrían significar que un refuerzo bivalente proporciona una mejor protección contra Ómicron que una dosis de refuerzo de la vacuna original. Pero aún no está claro cuán sustancial es esa ventaja en la práctica.

Algunos desarrolladores, incluido *Pfizer-BioNTech*, también están trabajando en vacunas combinadas para proteger a las personas contra COVID-19 y otras enfermedades, más comúnmente la influenza. Casi todos se encuentran en las primeras etapas de desarrollo.

Las actualizaciones de las vacunas COVID-19 siempre estarán un paso o dos detrás del virus en evolución. Los científicos esperan desarrollar vacunas “ampliamente protectoras” que puedan atacar futuras variantes del SARS-CoV-2, e incluso coronavirus relacionados.

El objetivo de algunas de estas vacunas es generar una respuesta inmune contra regiones particulares de la proteína espiga que se conservan en las variantes del SARS-CoV-2 y algunas especies de coronavirus relacionadas, lo que significa que tienden a no mutar en nuevas variantes. Una región de interés es el dominio de unión al receptor (RBD), que se une a la proteína receptora ACE2 en las células humanas y es atacado por algunos de los anticuerpos bloqueadores de infecciones más potentes del cuerpo.

Al menos dos equipos, en la Universidad de Washington en Seattle y en el Instituto de Tecnología de California (Caltech) en Pasadena, están fabricando **vacunas ‘mosaico’**: nanopartículas salpicadas de RBD del SARS-CoV-2 y coronavirus de la misma familia (llamados sarbecovirus), como el SARS-CoV y otros aislados de murciélagos.

Cuando una célula B reconoce más de un RBD en estas nanopartículas de mosaico, que se adhieren a regiones conservadas de múltiples especies de virus, se une fuertemente. Esto, a su vez, hace que esa célula B se multiplique y produzca más anticuerpos (así como células B de memoria para combatir futuras infecciones). Las células B que reconocen un RBD de una sola especie viral se unen débilmente y no generan esta respuesta. Los investigadores esperan que el uso de nanopartículas en mosaico resulte en un conjunto enriquecido de anticuerpos que puedan reconocer múltiples RBD en todas las especies de coronavirus. Los estudios en animales sugieren que estas vacunas desencadenan respuestas protectoras contra diversos sarbecovirus.

Muchas vacunas COVID-19 de primera generación provocan una respuesta inmune solo contra la proteína espiga del SARS-CoV-2. Pero algunas vacunas de próxima generación también entregan otras proteínas virales, con la esperanza de generar una respuesta inmune más diversa que imite de manera segura la protección conferida por la infección. Este enfoque también podría mitigar el impacto de las nuevas

variantes de espiga. La proteína espiga es el objetivo principal de las células B productoras de anticuerpos. Pero las células T que destruyen las células infectadas pueden reconocer muchas otras proteínas del SARS-CoV-2. Por esta razón, las vacunas que administran otras proteínas podrían ayudar a proteger a las personas cuyos sistemas inmunitarios no generan respuestas de anticuerpos fuertes. Tales vacunas también podrían ser más resistentes a la evolución viral, porque las proteínas no espigadas tienden a variar menos entre las variantes.

La compañía estadounidense de biotecnología *Gritstone* está desarrollando una de esas vacunas: entrega instrucciones para varias proteínas del SARS-CoV-2 utilizando tecnología de vacuna de ARNm. Mientras tanto, la compañía de biotecnología *Texas Vaxxinity* está desarrollando una vacuna basada en proteínas que expondría al cuerpo a múltiples antígenos. La compañía dice que planea solicitar la autorización del Reino Unido y Australia este año, después de que un ensayo de fase III mostró que la vacuna era segura y provocó una fuerte respuesta de anticuerpos cuando se usa como refuerzo.

Otra forma de categorizar las vacunas de próxima generación es por el método de administración en el cuerpo. Las vacunas existentes utilizan uno de al menos cuatro enfoques: las **vacunas de ácido nucleico (principalmente ARNm)** instruyen a las células para que produzcan la proteína de pico del SARS-CoV-2; las **vacunas inactivadas** utilizan versiones del propio coronavirus; las **vacunas proteicas** están compuestas por la proteína espiga o su RBD; y las **vacunas de vectores virales** utilizan virus modificados para transportar instrucciones para la proteína espiga a las células. Las vacunas de próxima generación podrían implicar ajustes a estos diseños o cambios en los mecanismos de administración que podrían mejorar el rendimiento.

Las vacunas de ARNm ayudaron a cambiar el rumbo de la pandemia, particularmente en los países ricos, donde se ha vendido la gran mayoría de las dosis. Un giro en esta tecnología podría hacer que las vacunas sean más baratas e incluso más potentes, al tiempo que minimiza los efectos secundarios.

Las vacunas desarrolladas por *Pfizer-BioNTech* y por *Moderna* (con el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE.UU.) consisten en instrucciones de ARNm para una versión modificada de la espiga empaquetada en una nanopartícula de grasa. En una versión actualizada de esta tecnología, las **vacunas de ARN autoamplificante (ARNsa)** también incluyen instrucciones para una enzima que instruye a las células a producir más copias. Esto significa que una dosis más pequeña, y potencialmente más barata, de vacunas de ARN podría lograr la misma o incluso una respuesta inmune más fuerte, en comparación con las vacunas convencionales de ARNm. Una dosis

inicial más pequeña también podría reducir los efectos secundarios.

Una vacuna de ARNs, desarrollada por la firma estadounidense *Arcturus Therapeutics*, completó un ensayo de fase III en abril de 2022; la compañía ahora ha comenzado otro ensayo de fase III en Japón que, dice, podría conducir a una solicitud de autorización allí. Gritstone está utilizando la tecnología de ARN para administrar proteínas adicionales del SARS-CoV-2 en una vacuna candidata de células T que ha completado un ensayo de fase I.

Proteínas en nanopartículas. Varias vacunas COVID-19 basadas en proteínas han sido autorizadas a nivel mundial, incluida una fabricada por la firma estadounidense de biotecnología *Novavax*. Su bajo coste y facilidad de producción los hace atractivos; generalmente están hechos de formas estabilizadas de toda la proteína espiga del SARS-CoV-2 o su RBD. Una nueva clase de estas vacunas está hecha de proteínas que se autoensamblan en una estructura en forma de balón de fútbol, tachonada con espiga o RBD. La disposición repetitiva de las moléculas virales, imitando un virus real, genera una respuesta inmune especialmente potente. Las vacunas “mosaico” desarrolladas por Caltech y la Universidad de Washington (que están salpicadas de RBD de múltiples tipos de coronavirus) son un ejemplo de este esfuerzo.

Otra vacuna de nanopartículas ya ha sido aprobada: en abril de 2022, los reguladores surcoreanos autorizaron una vacuna, también desarrollada en la Universidad de Washington, que contiene RBD de la versión original del SARS-CoV-2. Un ensayo de fase III mostró que la vacuna aumentó las respuestas de anticuerpos a niveles que eran varias veces más altos que los generados por la vacuna de vector viral desarrollada por *AstraZeneca* y la Universidad de Oxford, Reino Unido, que utiliza un adenovirus de chimpancé que codifica antígenos de pico. Sin embargo, la compañía surcoreana que desarrolla la vacuna, *SK biosciences*, dijo a finales de 2022 que había pausado la producción en medio de la baja demanda de la vacuna en Corea del Sur.

Un equipo dirigido por investigadores del Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed de Estados Unidos en Silver Spring, Maryland, está desarrollando otra vacuna de nanopartículas de proteínas, utilizando una proteína transportadora de hierro llamada ferritina. Esta se autoensambla en una partícula esférica, y luego se tachona con la proteína de pico completa del SARS-CoV-2. Actualmente se está probando en un ensayo de etapa temprana.

Vacunas nasales. Algunas vacunas contra el COVID-19 se inhalan como una niebla a través de la nariz o la boca, o como gotas nasales. Al provocar respuestas inmunes en el punto donde el SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo, en las delgadas membranas mucosas que

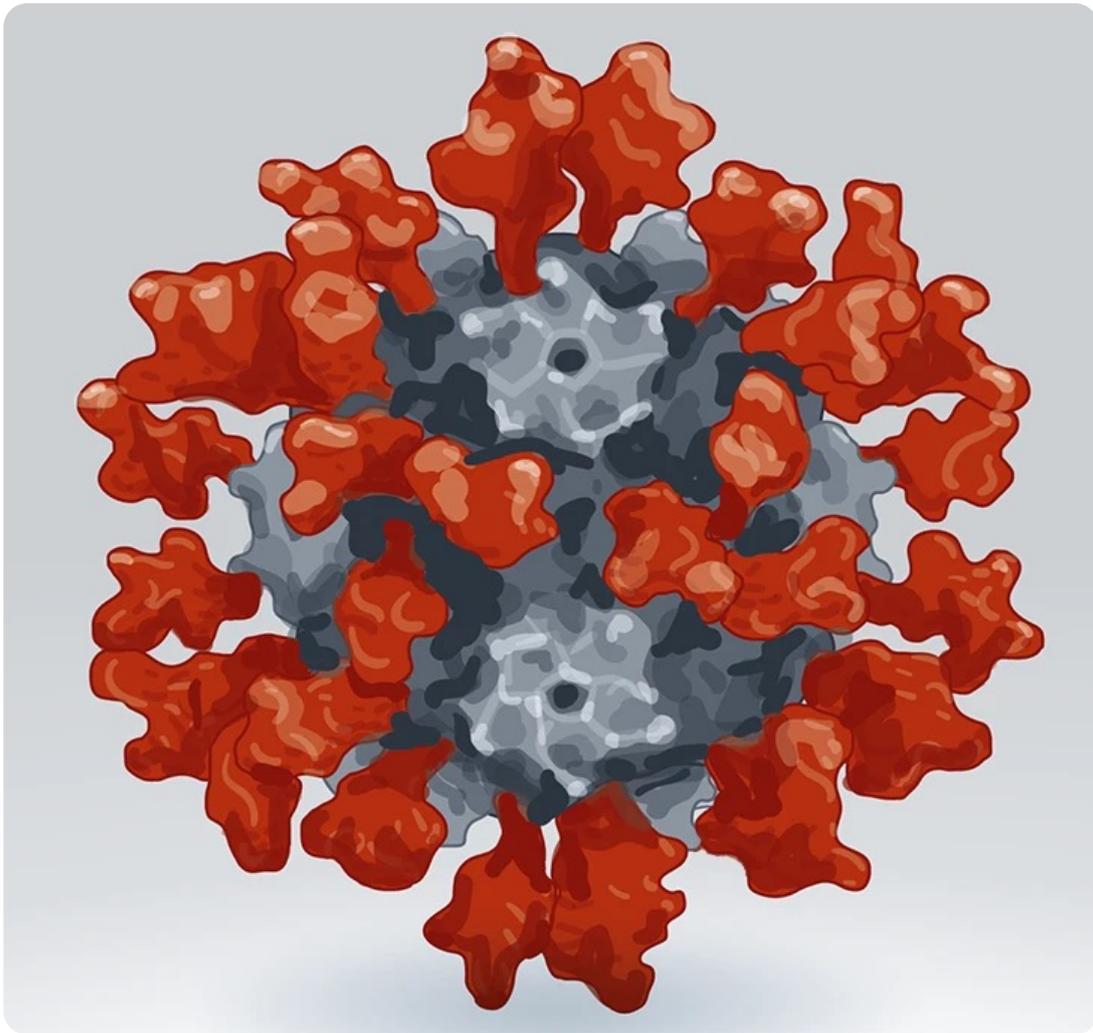
recubren la nariz y la boca, estas vacunas podrían, en teoría, detener el virus antes de que se propague. Los datos de estudios en animales sugieren que esto podría ser posible, y al menos cinco vacunas nasales ya han sido aprobadas para su uso: dos en China y una en India, Irán y Rusia. Pero aún no hay datos sobre si estas vacunas son mejores que las inyecciones para reducir la infección o la transmisión del virus.

Un desafío clave para el desarrollo de estas y otras vacunas COVID-19 de próxima generación es demostrar que ofrecen mejoras genuinas sobre las vacunas existentes, dice Melanie Saville, directora ejecutiva de investigación y desarrollo de vacunas de la Coalición para las Innovaciones de Preparación para Epidemias (CEPI), una fundación con sede en Oslo que es un financiador líder de vacunas COVID-19 de próxima generación.

Todas las vacunas de próxima generación tendrán que luchar por la cuota de mercado. Ya se han aprobado más de 50 vacunas, y hay cientos en ensayos clínicos en etapa temprana y tardía; cientos más han sido abandonados.

Entre las vacunas aprobadas, solo unas pocas dominan las dosis que se han administrado. A pesar de la ráfaga de investigación, es probable que las inyecciones actuales de ARNm como las de *Moderna* y *Pfizer-BioNTech* dominen, dice Matt Linley, director de análisis de *Airfinity*, una firma de información de ciencias de la vida en Londres. El rápido desarrollo de vacunas bivalentes que incluían un componente Ómicron mostró que estas vacunas podían adaptarse rápidamente. Si se necesita otra actualización, las vacunas de ARNm serían líderes del mercado en poder reaccionar rápidamente.

COVID-19 ya no se ve como la emergencia integral que alguna vez fue, por lo que los desarrolladores y reguladores se moverán más lentamente en comparación con el ritmo vertiginoso de las vacunas de primera generación. Pero incluso si el trabajo en nuevas tecnologías de vacunas no da sus frutos directamente contra COVID-19, aún podría apoyar los esfuerzos para combatir otras enfermedades, como el trabajo de CEPI en una “biblioteca de vacunas” para diferentes familias de virus para mejorar la preparación para futuras amenazas.

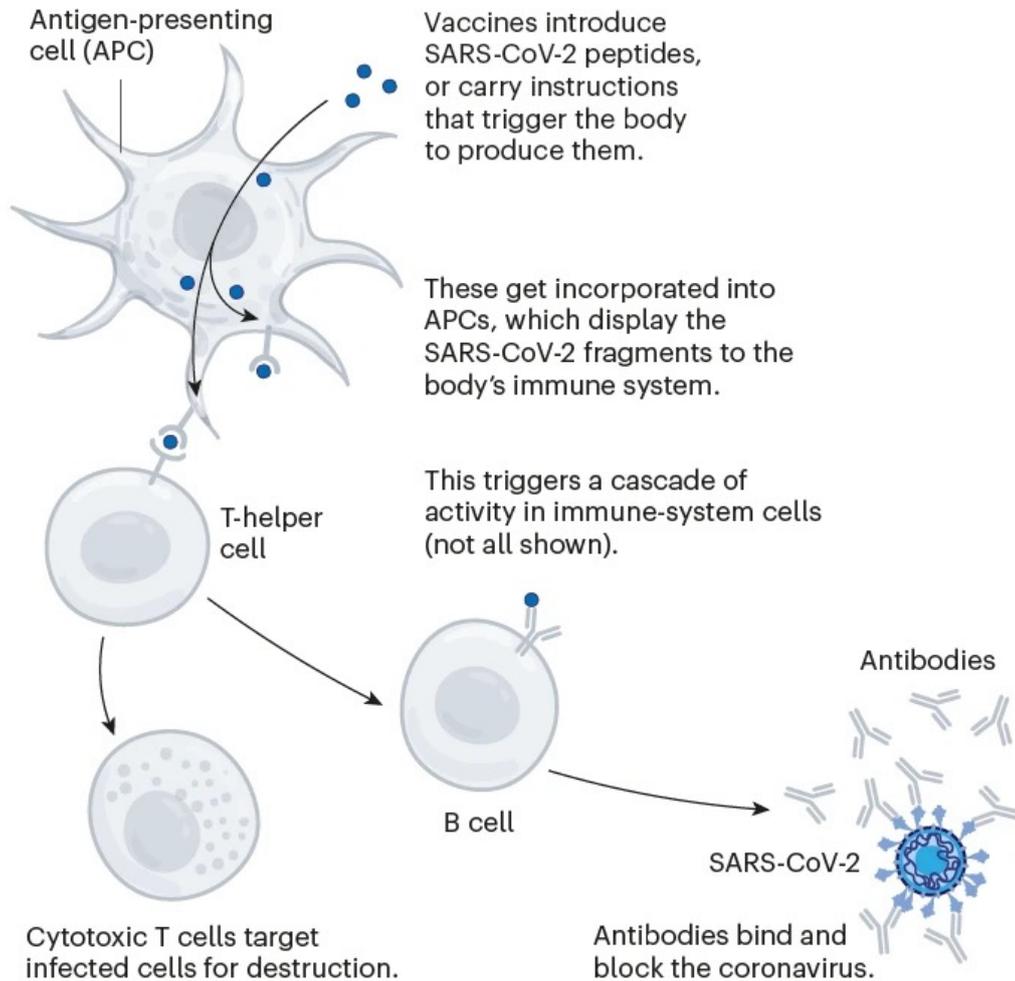


Una vacuna de nanopartículas de la firma surcoreana *SK bioscience*, aprobada en 2022.

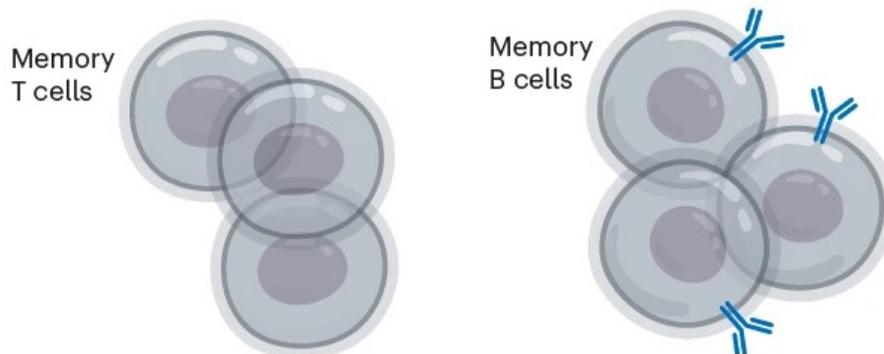
Nik Spencer / Nature. Adaptado de A. C. Walls et al. *Celda* 183, 1367–1382 (2020).

HOW CORONAVIRUS VACCINES PROTECT AGAINST SARS-COV-2

COVID-19 vaccines expose our bodies to portions of the SARS-CoV-2 virus, provoking an immune response (see simplified process below), with B cells and T cells readied to fight infection.



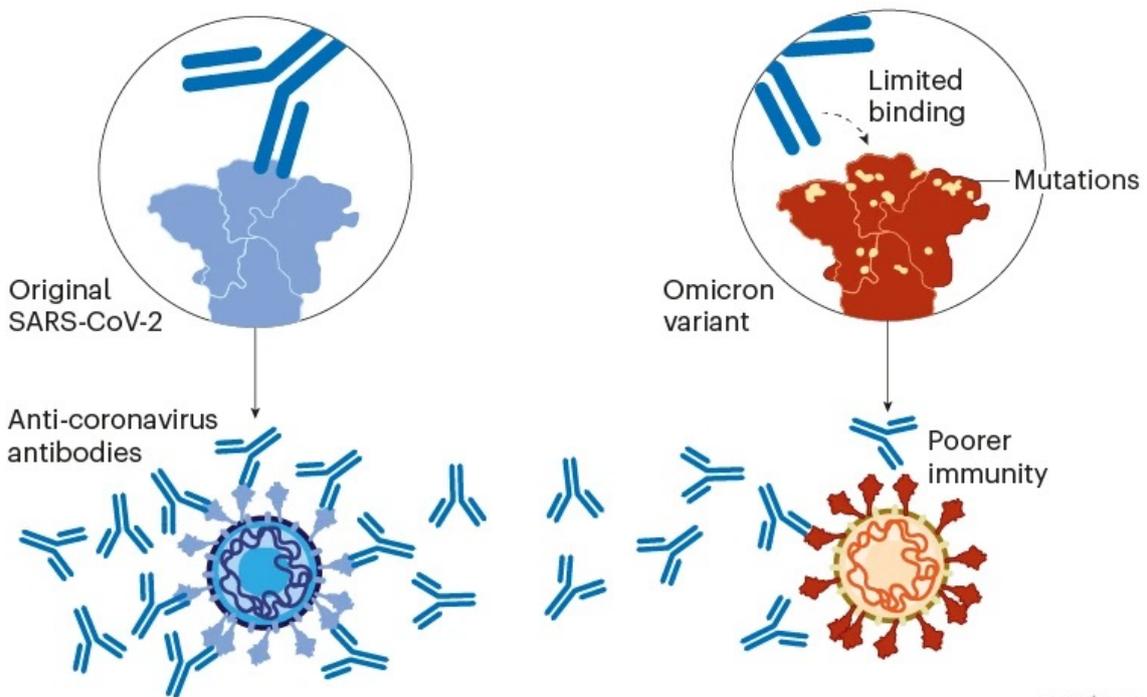
Long-lived memory B and T cells that recognize the coronavirus can patrol the body for months or years.



©nature

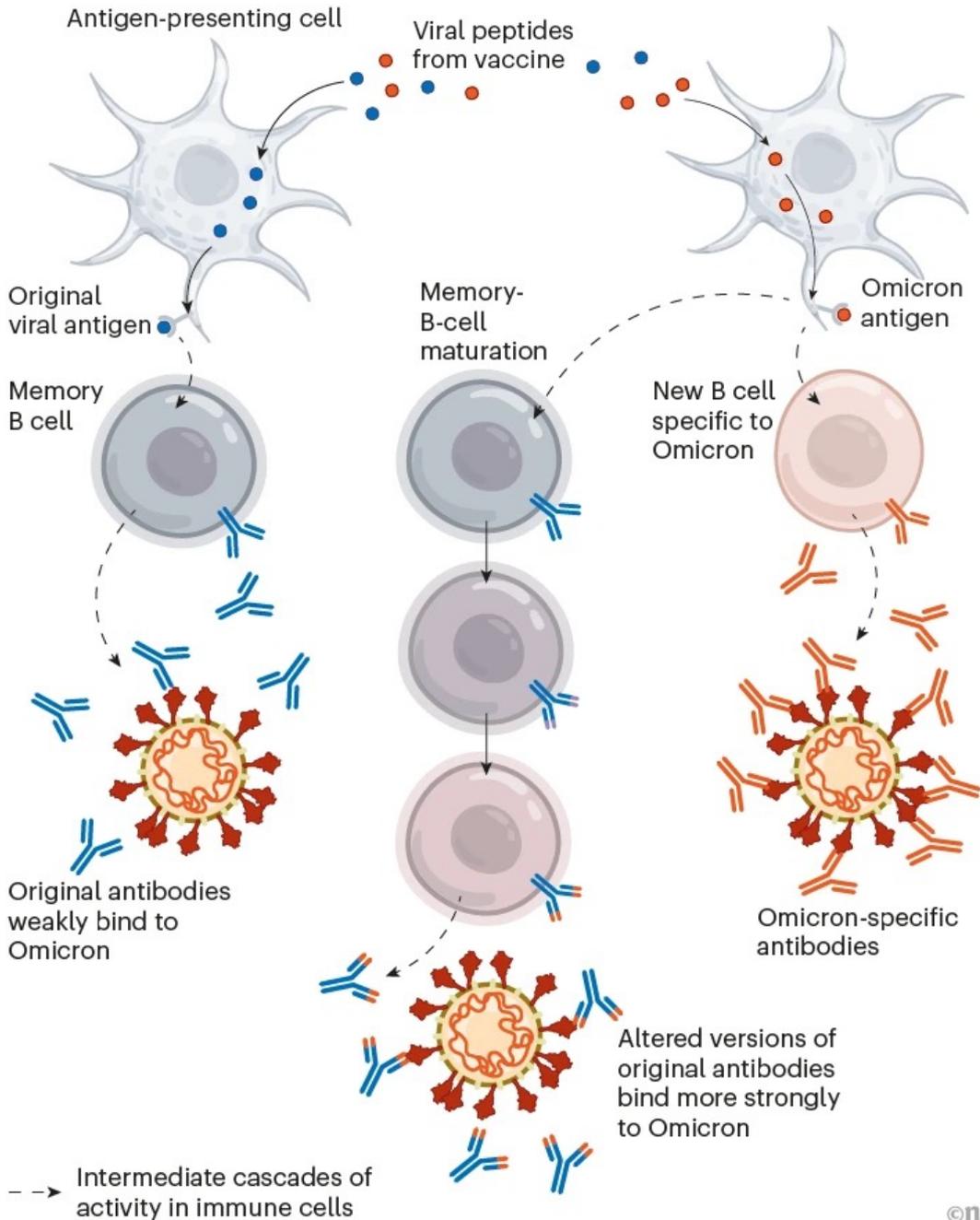
CORONAVIRUS VARIANTS AVOID IMMUNITY

Antibodies generated by the original SARS-CoV-2 vaccine are less adept at binding to mutated variants such as Omicron.



UPDATED VACCINES

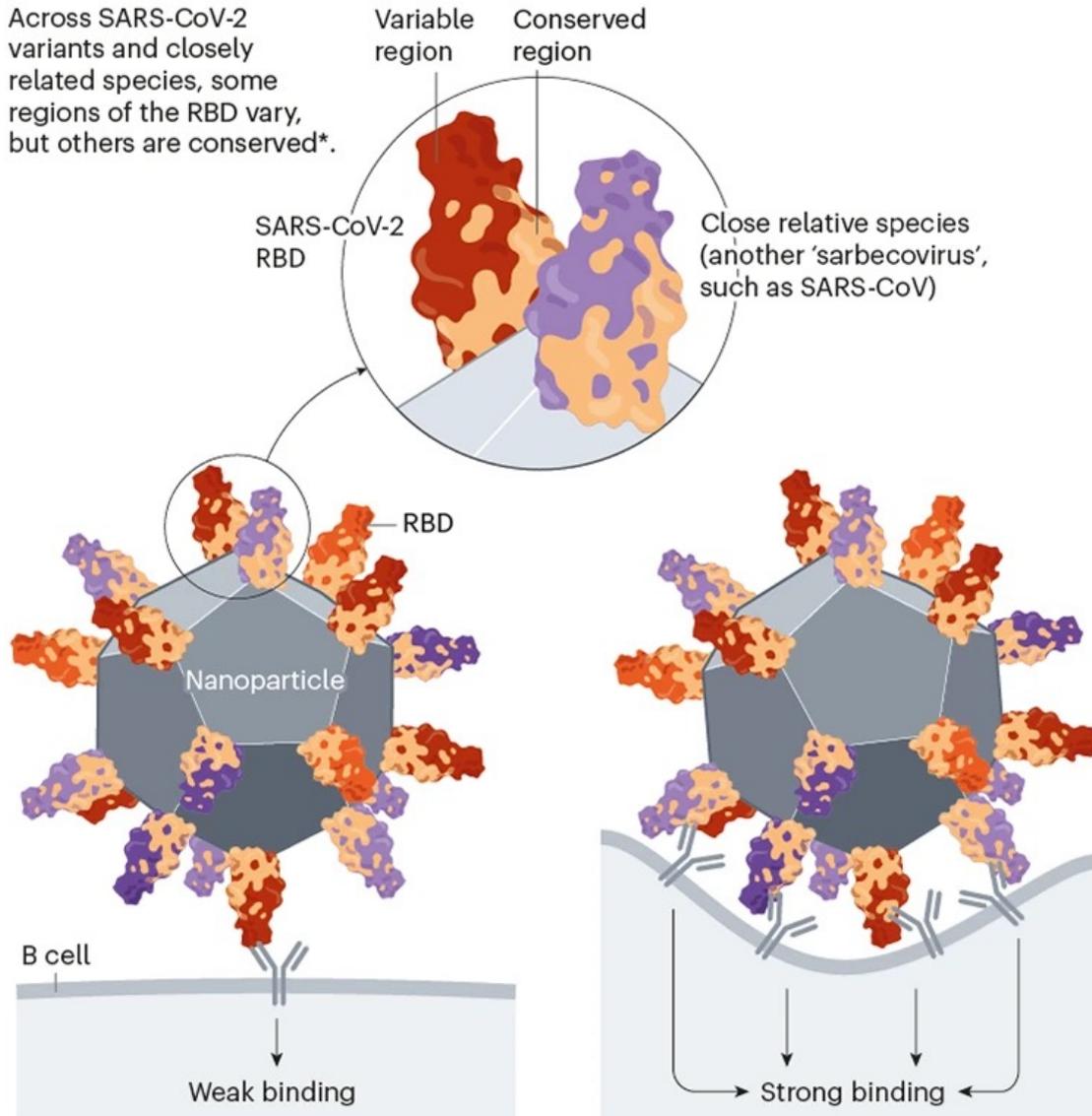
'Bivalent' vaccines present portions of both the original virus and its variants (such as Omicron), to try to keep up with the evolving virus. In response to a booster dose of this vaccine, some existing memory B cells spark off the production of more antibodies; others mature, leading to cells able to make antibodies that bind to Omicron more strongly; and some new B cells make Omicron-specific antibodies.



BROADER PROTECTION?

Some vaccines might be able to target many future SARS-CoV-2 variants. 'Mosaic' vaccines stud nanoparticles with receptor-binding domains (RBDs) from multiple coronaviruses. They might be able to produce antibodies that can bind to — and so protect against — many related coronaviruses.

Across SARS-CoV-2 variants and closely related species, some regions of the RBD vary, but others are conserved*.



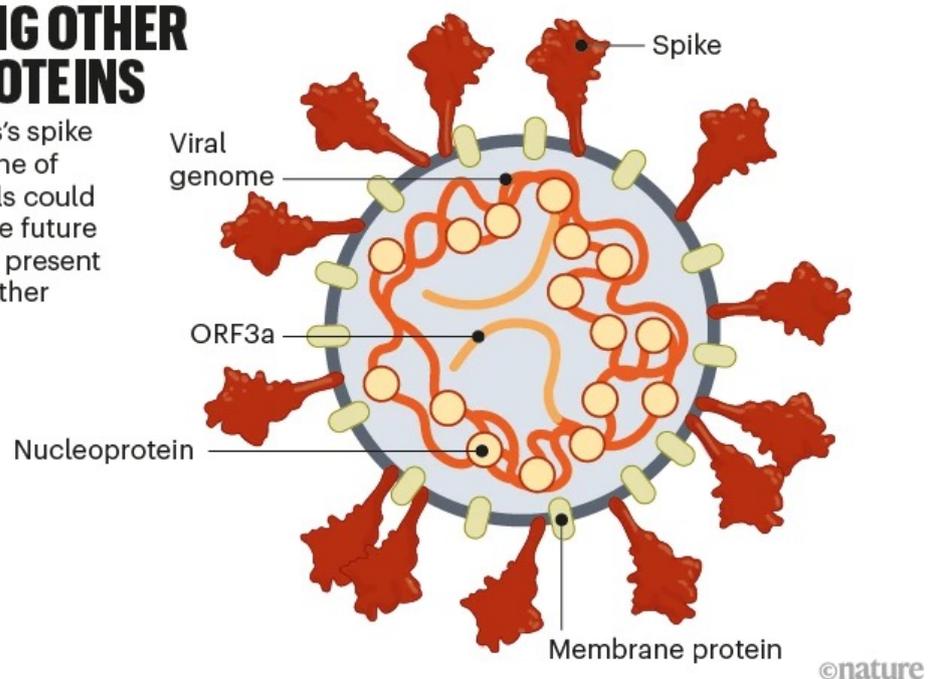
A B cell that binds weakly to a mosaic nanoparticle — perhaps because it recognizes only one RBD — will not divide and flourish.

A B cell that binds strongly — because it can lock on to the conserved regions of many RBDs — will divide and produce more antibodies and B cells.

*At the resolution shown here, the RBDs for different sarbecoviruses look the same.

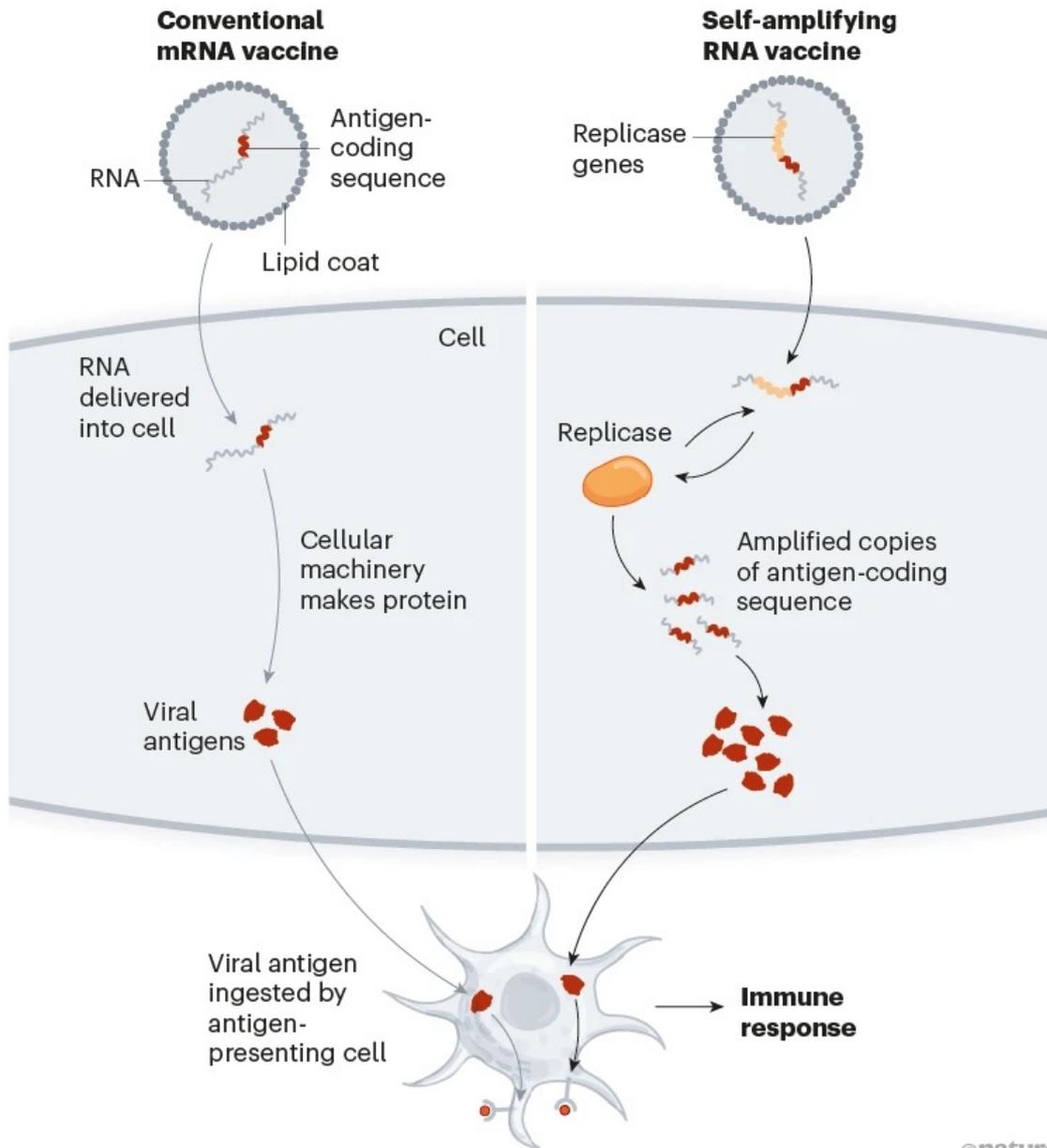
TARGETING OTHER VIRAL PROTEINS

The coronavirus's spike protein is just one of many that T cells could recognize. Some future vaccines aim to present the body with other proteins.



SELF-AMPLIFYING RNA

With RNA vaccines, the body produces antigens — fragments of virus — from an RNA template. If this RNA includes a replicase enzyme, it can instruct cells to churn out more copies of the antigens. That might mean smaller RNA doses are required.

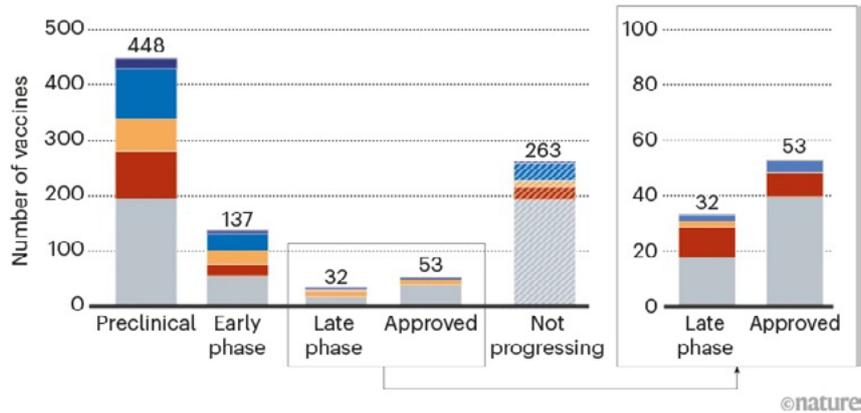


©nature

A LIVELY MARKET

Hundreds of coronavirus vaccines are still in clinical trials or preclinical development.

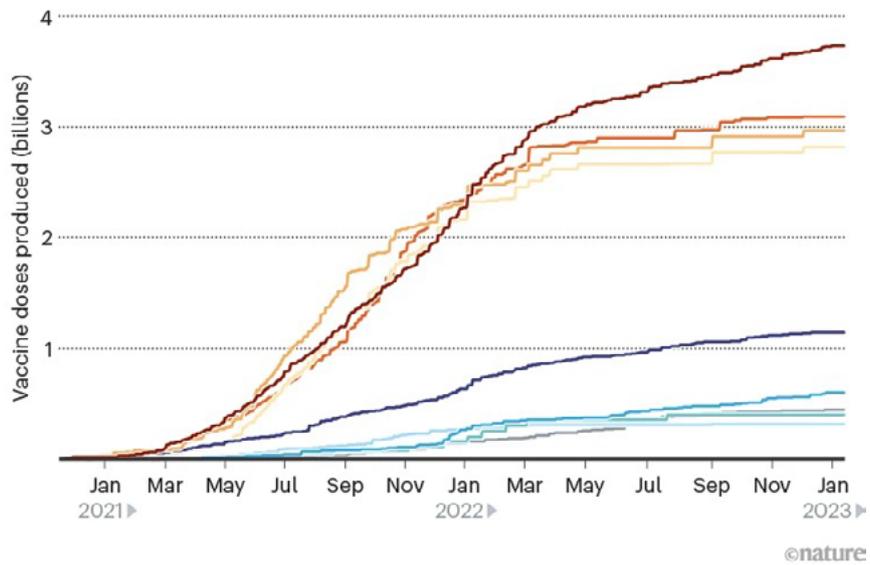
- Combination (other infections, such as influenza)
- Mucosal (aiming to block transmission)
- Broader or stronger immunity
- Updated to tackle variants
- Other (including 'first-generation' vaccines)



LEADING PLAYERS

Eight vaccines make up almost all of the 16 billion doses produced so far, of which more than 13 billion have been administered.

- Pfizer-BioNTech
- AstraZeneca-Univ. Oxford
- CoronaVac
- Sinopharm
- Moderna
- Johnson & Johnson
- Bharat Biotech (Covaxin)
- Sputnik V
- Other



Ewen Callaway. Nature 614, 22-25 (2023). doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00220-z>

El antiviral Ensitrelvir podría acortar los síntomas de COVID leve y reducir el riesgo de COVID prolongado



COVID-19 puede infligir días de miseria, incluso a personas que no desarrollan enfermedades graves. Ahora, los datos de los ensayos muestran que un antiviral llamado ensitrelvir acorta los síntomas de COVID-19 leve a moderado en aproximadamente un día, y es el primer medicamento en hacer un recorte estadísticamente significativo en el número de días que las personas dan positivo para el SARS-CoV-2.

El fabricante del medicamento, *Shionogi* en Osaka, Japón, dice que los datos también muestran que ensitrelvir tiene el potencial de prevenir el COVID prolongado. Pero los científicos son escépticos sobre esa afirmación y críticos con el diseño del ensayo clínico. La investigación fue presentada en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) en Seattle, Washington, el 21 de febrero, y aún no ha sido revisada por agentes externos.

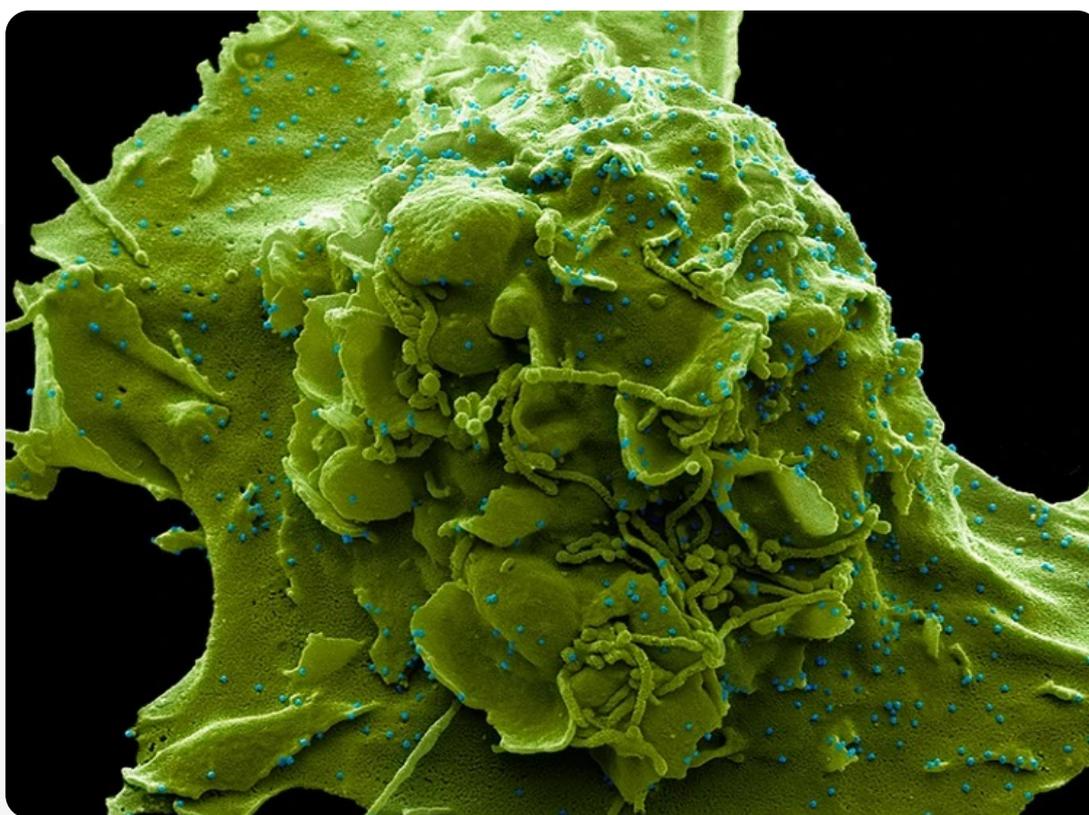
Dos antivirales orales ya se usan ampliamente para tratar COVID-19: Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) y molnupiravir. Ambos se dirigen a personas que tienen un alto riesgo de enfermedad grave. Pero ensitrelvir se probó en personas independientemente de su riesgo, lo que podría tener implicaciones para su uso en personas con bajo riesgo. No se ha demostrado de manera concluyente que ningún medicamento reduzca el riesgo de COVID prolongado, aunque la evidencia preliminar sugiere que Paxlovid podría tener este efecto.

Los organizadores del ensayo ensitrelvir investigaron a aproximadamente 1200 personas, con el objetivo principal de determinar si el medicamento podría acelerar la recuperación. Los resultados mostraron que los participantes que tomaron pastillas de ensitrelvir de 125 miligramos se recuperaron de cinco síntomas específicos: congestión o secreción nasal, dolor de garganta, tos, sensación de calor o fiebre y baja energía o cansancio, aproximadamente 24 horas antes que los del grupo de control. Los participantes que tomaron la dosis de 125 miligramos también dieron negativo para el SARS-CoV-2 aproximadamente 29 horas antes que los que tomaron un placebo. Según Shionogi, el estudio fue el primero en mostrar una reducción estadísticamente significativa en el tiempo hasta un resultado negativo de la prueba.

Los participantes que tenían un número relativamente alto de síntomas durante las primeras etapas de la enfermedad tenían un riesgo del 14% de desarrollar COVID prolongado si tomaban el antiviral, en comparación con un riesgo del 26% para participantes similares en el grupo placebo. Esto llevó a *Shionogi* a concluir que los participantes que recibieron ensitrelvir tenían un riesgo reducido de desarrollar COVID prolongado.

Los científicos que no participaron en el estudio señalan que el ensayo no estaba destinado específicamente a investigar el riesgo de COVID prolongado. Eso significa que el plan de investigación previo al ensayo no describió ningún método para analizar datos de COVID prolongado.

Los científicos dicen que es plausible que los antivirales puedan prevenir el COVID prolongado. Un análisis reciente encontró que las personas que tomaron Paxlovid tuvieron un riesgo reducido de desarrollar COVID prolongado en comparación con aquellos que no tomaron medicamentos antivirales. Pero no hay consenso de que el virus persistente cause COVID prolongado.



Las partículas de SARS-CoV-2 (azul; coloreadas artificialmente) infectan una célula. Crédito: Steve Gschmeissner/SPL.

Mariana Lenharo. Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00548-6>

Xie, Y., Choi, T. & Al-Aly, Z. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.11.03.22281783> (2022).

El cierre de escuelas por COVID cuesta a los niños un tercio del aprendizaje de un año

•••••
Según un análisis, los niños perdieron más de un tercio de los años escolares de aprendizaje durante la pandemia de COVID-19. Sus habilidades matemáticas se vieron más afectadas que sus habilidades de lectura. El estudio, publicado en *Nature Human Behaviour* el 30 de enero, muestra que los esfuerzos para prevenir nuevas pérdidas de aprendizaje después de la pandemia han tenido éxito, pero los niños en edad escolar no se han puesto al día con la pérdida de conocimientos y habilidades que experimentaron al comienzo de la pandemia, durante la cual el cierre de escuelas fue generalizado. “Esto va a ser un problema real para esta generación que experimentó la pandemia en la escuela”, dice **Bastian Betthäuser**, sociólogo de la Universidad de Oxford, Reino Unido, y coautor del estudio. Si no se abordan, estas pérdidas de aprendizaje afectarán el éxito de esta generación en el mercado laboral, agrega.

La pandemia de COVID-19 causó la mayor interrupción de la educación en la historia: el 95% de la población estudiantil mundial se vio afectada por el cierre de escuelas. Según la organización cultural de las Naciones Unidas UNESCO, las escuelas suspendieron la enseñanza presencial durante un promedio de 3.5 meses durante la pandemia.

El COVID descarriló el aprendizaje para 1600 millones de estudiantes. Los autores examinaron 5997 artículos y estudios sobre los impactos de la pandemia en la educación. Analizaron los déficits de aprendizaje (retrasos en el progreso del aprendizaje, medidos utilizando los puntajes de las pruebas), así como la pérdida de habilidades y conocimientos que los niños ya tenían antes de la pandemia. Su análisis incluyó 291 estimaciones de déficit de aprendizaje, informadas en 42 estudios de 15 países de ingresos altos y medios: Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Bélgica, Brasil, Dinamarca, Italia, España, México, Suecia, Suiza, Sudáfrica, Países Bajos, Alemania y Colombia. Los investigadores calcularon que, en promedio, los niños en edad escolar en todos los grados perdieron el 35% del aprendizaje de un año escolar durante la pandemia, y que estas brechas de aprendizaje no se habían recuperado hasta mayo de 2022. La pérdida de habilidades fue peor en matemáticas que en lectura, posiblemente porque los padres son menos capaces de ayudar a sus hijos con ejercicios matemáticos. Sin embargo, hay algunas habilidades que los niños podrían haber desarrollado durante la pandemia como resultado de la enseñanza remota o híbrida, dice **Luka Lucic**, psicóloga del Instituto Pratt en la ciudad de Nueva York. “Los niños se estaban familiarizando con el ciberespacio y el contexto tecnológico, y en el futuro serán mucho más nativos del mundo digital”.

La desaceleración del aprendizaje durante la pandemia no fue solo el resultado del cierre de escuelas, sino una combinación de factores relacionados con los entornos de aprendizaje en el hogar. Estos incluyen “acceso a equipos de aprendizaje, computadoras, recursos digitales, tener una sala tranquila para trabajar ... y la inseguridad económica entre la familia”, dice Betthäuser. “La pandemia reforzó la desigualdad de aprendizaje a nivel mundial”.

Hubo una falta de datos de los países de bajos ingresos, pero el estudio encontró que los niños de entornos socioeconómicos más desfavorecidos en los países de ingresos altos y medios han experimentado mayores pérdidas de aprendizaje. Los autores predicen que los efectos de la pandemia en el aprendizaje serán más graves para los niños de las regiones más pobres. “Esos estudiantes sufrían antes de la pandemia, sufrieron más durante la pandemia, y ahora, mientras intentamos salir de esto, recibirán menos que otros para recuperarse”, dice **Amanda Neitzel**, investigadora de la Escuela de Educación John Hopkins en Baltimore, Maryland.

Se necesitan urgentemente iniciativas políticas para ayudar a los niños a recuperar el aprendizaje y las habilidades perdidas, dicen los investigadores. “Esto no va a ser algo que nos pongamos al día en un año o dos, cuando todo vuelva a la normalidad, creo que esto va a durar una década”, dice Neitzel. “Necesitamos repensar la escolarización y hacer cambios sustanciales en la estructura y la forma en que hacemos educación para compensar esto”.

Miryam Naddaf. Nature. doi:

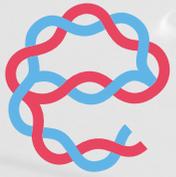
<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00274-z>

Bethhäuser, B. A., Bach-Mortensen, A. M. & Engzell, P.
Nature Hum. Behav. <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01506-4> (2023).

¿Cuánto dura la inmunidad COVID?

•••••

¿Cómo mengua la inmunidad de la vacunación, la infección con SARS-CoV-2 o una combinación de ambos? Estudios de Portugal, Israel, Suecia y Qatar han ofrecido pistas, pero la verdadera respuesta es muy complicada. La inmunidad "híbrida" obtenida de la vacunación y la infección proporciona cierta protección contra la reinfección durante unos ocho meses, más tiempo que la inmunidad adquirida con un refuerzo solo. Pero la aparición de nuevas variantes hace que sea difícil determinar el papel de la evasión inmune. Un estudio sugiere que la inmunidad contra la reinfección podría durar hasta tres años, si el virus no muta. Los datos hacen que sea difícil predecir cuándo podrían ocurrir nuevas oleadas de infecciones, o cuándo programar vacunas de refuerzo.



euroespes
health

9 ARTÍCULOS ORIGINALES

La dinámica de los iones de hidrógeno como vínculo fundamental entre la neurodegeneración y el cáncer: su aplicación a las enfermedades neurodegenerativas, con énfasis en el tratamiento de la esclerosis múltiple (Parte 2)

Salvador Harguindey^{1,*}, Julián Polo Orozco¹, Stephan J. Reshkin² and Khalid Alfarouk³

¹Division of Oncology, Institute of Clinical Biology and Metabolism, 01004 Vitoria, Spain; salvaszh@telefonica.net

¹Division of Oncology, Institute of Clinical Biology and Metabolism, 01004 Vitoria, Spain; polorozco@gmail.com

² Department of Biosciences, Biotechnology and Biopharmaceutics, University of Bari, Via E. Orabona 4, 70125 Bari, Italy; stephanjoel.reshkin@uniba.it

³Alfarouk Biomedical Research LLC, Tampa, FL 33617, USA; Alfarouk@hala-alfarouk.org

*Correspondencia: salvaszh@telefonica.net; Tel.: +34-629-047-141.

1.9. El papel del ácido láctico en la EM

Se ha demostrado que los niveles de ácido láctico sérico (AL) están más elevados en los pacientes con EM que en los individuos sanos. Los niveles de AL también aumentan con la actividad de la enfermedad, la progresión y/o durante las recaídas. Las concentraciones de AL en el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestran una estrecha relación entre la actividad de la placa de la EM y el metabolismo del AL. Paralelamente, la meningitis bacteriana induce neuroinflamación y daño neuronal mediante la liberación de especies oxidativas reactivas y óxido nítrico. Esto favorece la aparición de ENDs como la demencia, que también puede ir acompañada de elevaciones del AL.

A pesar de que se desconoce el origen de estas anomalías metabólicas, el AL ha de ser considerado un biomarcador de la desregulación mitocondrial y un agente de empeoramiento de la neuroinflamación. Surge, sin embargo, una aparente contradicción por el hecho de que el aumento de la secreción de AL durante el ejercicio se asocia en la mejoría de la vascularización. Esto disminuiría la hipoxia, otro de los factores críticos asociados a la EM, a través de un ciclo vicioso de hipoxia-inflamación. Se puede concluir que el AL en la EM debe ser cuidadosamente controlado y seguido, ya que puede incluso mejorar la fisiología del cerebro a través de un “puente de lactato”, teniendo en cuenta que algunos tejidos cerebrales utilizan la AL como combustible energético alternativo.

1.10. El papel de los receptores NMDAR en las ENDs

El glutamato (GLUT) es el principal neurotransmisor estimulante, o en ocasiones irritante, del SNC, y desempeña un papel fundamental en una compleja red de comunicación establecida entre las neuronas, los astrocitos, los oligodendrocitos y la microglía. Mientras que induce múltiples efectos beneficiosos y esenciales, su exceso es catastrófico, ya que induce excitotoxicidad y una importante pérdida de la función cerebral. La disfunción sináptica que origina puede deberse a la alteración del manejo del calcio sináptico en respuesta a la sobreactivación de los receptores de GLUT, concretamente los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR). Su toxicidad está principalmente mediada por la entrada excesiva de Ca²⁺ por los NMDAR, ya que los NMDAR tienen una permeabilidad mucho mayor para los iones de calcio en comparación con otros iGluRs (receptores inotrópicos de glutamato). Este es un mecanismo fundamental en las ENDs, incluyendo la EA y la EM. Lo que es importante porque, mientras que la degeneración y muerte de las neuronas son las consecuencias finales de la EM, las alteraciones en la función de las células gliales circundantes son otra de las características clave en la progresión de la EM.

1.11. El papel de la microbiota intestinal en las ENDs y el cáncer

Un área de investigación importante y creciente en relación con los vínculos entre la neurodegeneración y el cáncer es el papel de la microbiota en la etiopatogenia de las enfermedades neurales. Los estudios realizados en los últimos años indican que la composición de la microbiota intestinal humana desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de muchas enfermedades, incluido el desarrollo de las ENDs y el cáncer. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la composición de la flora intestinal puede facilitar o dificultar la posibilidad de desarrollar una END o un cáncer. Como ha demostrado un estudio reciente, los sujetos que desarrollen la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson estarán hasta cierto punto protegidos contra el desarrollo de un tumor maligno, y viceversa. Este antagonismo no afecta a los trastornos neurodegenerativos genéticos, como la corea de Huntington (CH) o la ELA, aunque en ambas enfermedades la composición de la flora intestinal está alterada. Esto indica probablemente que el sistema nervioso afectado también conduce a la disbiosis intestinal, de acuerdo con las relaciones conocidas entre el intestino y el cerebro (el eje intestino-cerebro).

En el caso del cáncer, al igual que en las ENDs, una mayor permeabilidad intestinal permite la entrada en el sistema de bacterias del huésped y de los metabolitos nocivos producidos por estas bacterias, así como de algunos neurotransmisores y hormonas intestinales. Esta cohorte de anomalías facilita la aparición y/o la progresión de diversos cánceres no genéticos. En resumen, los datos disponibles parecen indicar que la disbiosis intestinal es otro vínculo metabólico importante entre el desarrollo de las ENDs y el cáncer. Lo que comparten ambos tipos de enfermedades es el desarrollo de la inflamación intestinal, con daños secundarios en la permeabilidad intestinal y el deterioro de la función e inmunidad de las células Treg (células T reguladoras). Dado que ambas patologías opuestas tienen un punto de partida similar, al menos en el caso de las causas no genéticas, la pregunta que surge ahora es: ¿cuál es la causa de las diferencias etiopatogénicas entre las ENDs y el cáncer en relación con la disbiosis intestinal? Una primera aproximación a esta cuestión proviene de una reciente revisión de Hang y cols. Estos autores describen los efectos de los seis taxones más frecuentes de bacterias intestinales en la producción de cáncer o ENDs y/o en la mejora de cada una de estas patologías. Tras analizar los resultados de varios estudios epidemiológicos, se concluye que, mientras que el predominio de las bacterias anticancerígenas (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus* y *Blautia*) es mayor en el intestino de las ENDs en comparación con el de los individuos sanos, los porcentajes de *Prevotellaceae*, *Prevotella* y *Rumicoccaceae* son mayores en los pacientes con cáncer que en los sujetos sanos. Sin embargo, aunque esto está bien documentado,

hay muchas preguntas sin resolver sobre el último mecanismo responsable del desarrollo de las ENDs y/o del cáncer. Estas provienen del hecho de que ambas enfermedades comparten grados similares de estrés oxidativo e inflamación. Por lo tanto, ¿dónde están los puntos en los que estos mecanismos divergen para activar uno y desactivar el otro?

1.11.1. La microbiota intestinal y el sistema inmunitario

Una conexión normal entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del organismo es clave para mantener la homeostasis inmunológica. La maduración de las células T en el intestino tiene lugar en el tejido linfóide intestinal. Estas células T pueden convertirse en células Treg, Th1, Th2 o Th17, por la acción de las células presentadoras de antígenos y las células epiteliales intestinales, así como por otros metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC o SCFA). Las células Treg son células inmunitarias que desempeñan un papel clave en muchas enfermedades autoinmunes, incluida la EM, y la normalización de su actividad parece ser muy importante para controlar la EM. Además, la desregulación de las Treg también se produce en el cáncer. Se sabe que las Treg pueden ser moduladas diferencialmente por diferentes taxones bacterianos, y también por la presencia de otros importantes metabolitos intestinales, como el ácido retinoico y su receptor.

Esto podría explicar la activación de diferentes citoquinas, entre ellas la Il-6, dependiendo de los patógenos responsables de la disbiosis intestinal. Sin embargo, todavía no podemos explicar que la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la inflamación existan no sólo en las diferentes ENDs, sino también en el cáncer, o cómo esto se relaciona con las diferencias en el pH_i en ambas patologías. Existe la posibilidad de que esto ocurra por mecanismos epigenéticos, aunque todavía no hay datos que puedan demostrarlo. De hecho, los cambios epigenéticos modulan la transcripción de algunos genes ligados a un determinado linaje celular T, dañando en consecuencia la estructura de la cromatina e induciendo una competencia transcripcional diferente de un gen.

1.11.2. Neuroinflamación en la esclerosis múltiple (EM)

En la EM, hay un gen proinflamatorio, el Il-6, responsable de la activación de la microglía, de los astrocitos y del transporte de linfocitos B y T al cerebro. Además, el gen Il-7, que también es un fuerte factor proinflamatorio, desempeña un papel clave en la modulación de los linfocitos T. Los metabolitos bacterianos pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE o BBB) y activar el receptor toll-like 4, lo que agrava la neuroinflamación y la neurodegeneración. Este es el

caso de un inductor típico de la EM, el lipopolisacárido (LPS).

En general, la naturaleza de la EM se ha considerado mayoritariamente hasta ahora como una enfermedad inflamatoria autoinmune con algunas características únicas, a saber: (A) es una neuroinflamación crónica que implica la infiltración de linfocitos en el SNC; (B) implica desmielinización, afectando a la transmisión de señales nerviosas, gliosis, daño axonal y oligodendrocitario, induciendo así una disfunción neurológica progresiva.

Aparte de algunos factores generales, como la disminución de la vitamina D en plasma, el tabaquismo o el sedentarismo, que parecen estar implicados epidemiológicamente, hay otros importantes factores que parecen estar implicados en el desarrollo de la EM. Como ya se ha dicho, el ácido retinoico (AR) es un importante producto que se forma en el intestino, siempre que haya una ingesta suficiente de vitamina A en la dieta. La vitamina A es metabolizada por las células epiteliales intestinales, produciendo AR. Posteriormente, el AR desempeña un papel fundamental en la inclinación de la balanza de una respuesta inmunitaria reguladora a una inflamatoria. Las altas concentraciones de AR inducen la diferenciación de células T ingenuas en células Treg, mientras que a bajas concentraciones el AR es clave para la producción de citoquinas proinflamatorias, como el IFN- γ y la IL-17A, por parte de las células T helper 1 y 17 (Th1, Th17). Estas son necesarias para la respuesta inmunitaria inflamatoria a la infección. A partir de estos y otros estudios, se puede afirmar que una producción adecuada de AR intestinal es esencial para la homeostasis intestinal normal y para la prevención de la disbiosis intestinal.

1.11.3. El pH como efector intracelular que controla la diferenciación de los oligodendrocitos (OPCs, por “oligodentocyte-precursor cells”)

El pH actúa como un factor fundamental en el control de la maduración de los oligodendrocitos a través de la activación de la vía ERK1/2 en cultivo. El pH óptimo para la diferenciación de las OPCs es de 7.15, valor en el que la diferenciación de los astrocitos se reduce considerablemente. Por el contrario, un pH más ácido interfiere de forma aguda con la diferenciación de las OPCs en oligodendrocitos maduros, disminuyendo así la posibilidad de mielinización o remielinización. Por lo tanto, el tratamiento con AR suprime completamente la diferenciación de las OPCs en oligodendrocitos maduros, un proceso que parece depender principalmente de la vía de señalización ERK1/2, y es más pronunciado cuando la actividad NHE1 está presente, como se observa en las células lisas vasculares. Este efecto dependiente del pH sobre la diferenciación se ha observado en muchos otros tipos de células. En base

a estos hallazgos, es probable que la reducción de la producción de AR en el intestino, que se produce como consecuencia de una ingesta deficiente de vitamina A o disbiosis intestinal, contribuya a la pérdida de vainas de mielina y a la ausencia de remielinización en la EM debido a la falta de oligodendrocitos plenamente funcionales, junto con la inflamación y el estrés oxidativo descritos anteriormente. En general, estas consideraciones explicarían también el pH ácido en la EM y otras ENDS.

1.11.4. Microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en la EM

Por último, la microbiota intestinal digiere las fibras alimentarias para producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC, o SCFAs por sus siglas en inglés), principalmente acetato, propionato y butirato. Estos son producidos principalmente por bacterias anaerobias, como las Firmicutes. Estos AGCC participan en la regulación de la permeabilidad intestinal y también en la regulación de las respuestas inmunitarias. Atravesan la barrera intestinal y son capaces de alcanzar el SNC, modulando ampliamente una amplia gama de funciones fisiológicas como la función mitocondrial, la producción de neurotransmisores, la regulación inmunitaria y la expresión génica. Cualquier alteración significativa en la composición de la microbiota intestinal que conduzca a la disminución de la producción de estos AGCC puede estar implicada en la patogénesis de varias ENDS, incluyendo la EA, la EP y la EM, así como otras enfermedades del SNC. El aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE o BBB) que resulta de la disminución de estos AGCC permite que las citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO o ROS y ERN o RNS) lleguen al cerebro, lo que conduce a la sobreactivación de la microglía y al daño cerebral.

2. Sobre el tratamiento. Propuestas de tratamiento preclínicas y clínicas derivadas del metabolismo y la bioquímica en las ENDs. Propuestas de tratamiento en las HNDD. Opciones terapéuticas

2.1. Enfoques y opciones terapéuticas para el control y reversión del metabolismo proapoptótico de la EM y otras ENDs.

Para contrarrestar las anomalías ácido-base neurales, se han propuesto nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento de las ENDs. Estas medidas consisten en estimular el metabolismo celular mediante el uso de una cohorte de FC y diferentes hormonas. El objetivo es normalizar la homeostasis IC y EC. Mediante: (1) aumentar el pH_i y el pH_e neurales en las células de las ENDs mediante la regulación de los mecanismos de amortiguación dinámicos, y (2) prevenir y/o corregir una tendencia acidótica mediante la activación de varios transportadores de protones alcalinizantes (PTs), principalmente el intercambiador Na^+/H^+ (NHE1) y las bombas de protones (PP). De hecho, no hay duda sobre la función esencial del NHE1 en la regulación de la homeostasis ácido-base de las neuronas. Esto indica que la presencia de un NHE1 es de suma importancia en el mantenimiento del pH_i neuronal dentro de parámetros homeostáticos saludables. Aunque a primera vista parezca paradójico, entre los diferentes transportadores de protones, el NHE1 parece ser el principal mecanismo que evita que las células neuronales entren en una disminución patológica de pH_e y, por tanto, hacia la muerte celular por acidificación microambiental. Sin embargo, otros transportadores y bombas de H^+ unidos a la membrana celular, también desempeñan un papel importante en este ámbito. Sorprendentemente, incluso el envejecimiento, por sí solo, disminuye el pH_i en el hipocampo de rata, lo que sugiere que el tiempo puede disminuir la resistencia natural para mantener una homeostasis ácido-base normal y saludable en el SNC. Tal vez esto ocurra porque el propio tiempo disminuye

la capacidad de adaptación a diferentes tensiones y demandas energéticas (“el estrés de la vida” de Hans Selye). Este fenómeno parece ser el reflejo de lo que Otto Warburg dijo una vez con respecto a la situación del cáncer, a saber, que “el tiempo solo causa el cáncer”.

2.2. Inhibición de canales iónicos en la neuroprotección y el cáncer.

Ya se ha considerado que los oligodendrocitos productores de mielina representan una cuestión fundamental en la EM en lo que respecta al deterioro de los nervios dañados. También se ha observado que un microambiente ácido-base hostil puede disminuir el potencial de remielinización de los oligodendrocitos. Los mismos autores han demostrado que un pH_e ácido disminuye la migración, proliferación y supervivencia de los oligodendrocitos. La acidez del microambiente también parece ser un factor metabólico fundamental que, aparte de inducir una disminución de la remielinización, dificulta la regeneración axonal y las funciones neurológicas normales.

Desde el punto de vista terapéutico, la muerte de las células neuronales inducida por la acidosis es inhibida por bloqueadores de ASIC1. El ASIC1 contribuye a la acumulación IC perjudicial de H^+ , Na^+ y Ca^{++} , y se sobreexpresa en las lesiones agudas de la EM. Los inhibidores de ASIC1, como la amilorida y su potente derivado, el benzamil, se consideran eficaces para mejorar los síntomas de la enfermedad de EH (Sección 2.4.2). Por lo tanto, la orientación farmacológica de los canales iónicos, como los canales de Na^+ y los canales permeables al Ca^{++} sensibles al ácido, representan una estrategia racional que puede aprovecharse como medida preventiva en la neuroprotección, así como en el tratamiento de diferentes ENDs.

Es importante destacar que hoy en día existen algunos inhibidores de ASIC1 clínicamente disponibles que ya pueden utilizarse en humanos. Estos se consideran en la siguiente sección 2.3. Por último, a lo largo de los años se han publicado listas exhaustivas de posibles agentes neuroprotectores en la EM. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que cualquier resultado terapéutico positivo en los estudios con animales no significa que las mismas conclusiones puedan aplicarse directamente a los seres humanos, como ya ocurrió con los estudios en animales sobre la EM, en los que los inhibidores del TNF- α sugirieron resultados prometedores que no se confirmaron en el ser humano.

Las células madre mesenquimales de la médula ósea (CMMMO, o BMSCs) son capaces de diferenciarse en muchos tipos de tejidos, teniendo el potencial de reemplazar las neuronas dañadas, promoviendo la reconstrucción de las vías de conducción nerviosa, regulando la angiogénesis y disminuyendo la apoptosis. Además, cada vez hay más estudios que investigan las

terapias con células madre en humanos con EM, ELA y otras ENDS, así como en el cáncer y muchas otras enfermedades. Sin embargo, todavía es demasiado pronto para llegar a conclusiones definitivas.

2.3. Inhibidores de ASIC clínicamente disponibles y otras medidas en el tratamiento metabólico derivado de las HNDD y la EM.

Lo primero que requiere la remielinización de los axones en el SNC es la presencia de oligodendrocitos que produzcan mielina. El fracaso de este proceso de reparación es característico de la neurodegeneración en las enfermedades desmielinizantes, como la EM. Tal vez siga sin estar totalmente claro cómo el microambiente de la lesión contribuye a la disminución del potencial de remielinización de los oligodendrocitos. Aunque aquí mostramos que el pH extracelular ácido, característico de las lesiones desmielinizantes, disminuye la migración, proliferación y supervivencia de las células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) y reduce su diferenciación en oligodendrocitos. Además, las OPCs muestran una migración direccional a lo largo de gradientes de pH hacia un pH ácido.

Estos hallazgos *in vitro* apoyan un posible escenario *in vivo* en el que los gradientes de pH atraen a las OPCs hacia lesiones ácidas, aunque resultando en una reducción de la supervivencia y la motilidad de las OPCs, dificultando así el progreso hacia los axones desmielinizados. Esto se ve agravado por una menor diferenciación en los oligodendrocitos productores de mielina. Como estos procesos forman parte de la respuesta de las OPC a la desmielinización de los nervios, nuestros resultados sugieren con más énfasis aún que la acidez de la lesión podría contribuir a la disminución de la remielinización.

2.4. Amilorida (AM) y derivados de la amilorida en las clínicas de neurología y oncología. Benzamil, Bepedril, Cariporida y otros inhibidores del transporte de protones.

2.4.1. La amilorida (AM) ha demostrado tener efectos protectores en diferentes situaciones neurodegenerativas.

La amilorida (AM) preserva la mielina incluso en condiciones hipóxicas y/o inflamatorias. Esto sugiere que la inhibición de NHE1 con AM puede ofrecer un medio para tratar la necrosis y la apoptosis en la

neurodegeneración como medida preventiva. Esto es en principio paradójico, ya que la AM y sus derivados tenderían a aumentar la acidificación celular neuronal. Sin embargo, el bloqueo de la activación del NHE1 con inhibidores del NHE, sobre todo los más específicos y potentes, como la cariporida, aunque esta última todavía no está disponible clínicamente, podría proporcionar una mayor neuroprotección al proteger a las células, no sólo por un incremento patológico de la entrada de Ca^{++} celular, sino también disminuyendo la sobrecarga de las neuronas de especies reactivas de oxígeno (ERO o ROS). Además, la inhibición de ASIC1 también disminuye la lesión axonal y la desmielinización. Por último, bloqueando selectivamente el intercambiador Na^{+}/Ca^{++} (NCX), otro efecto de la AM, también resulta en la neuroprotección de la materia blanca.

Además, los efectos neuroprotectores de la AM como inhibidor no específico del NHE así como un inhibidor de las puertas de Na^{+} , Ca^{++} y K^{+} , se han probado en pacientes con EM primaria progresiva. Aunque este estudio incluyó una pequeña cohorte de pacientes y dosis extremadamente bajas de AM (10 mg/día), los autores concluyeron que el AM parece ser útil en la neuroprotección de pacientes con EM progresiva. Por el contrario, en otros estudios de cohortes de gran tamaño, los usuarios de AM con EM no se asociaron a una menor incidencia de la enfermedad o de la muerte. Podría ser que el uso de AM como bloqueador de canales haya sido desalentador debido a su corta duración de acción o a las bajas dosis utilizadas en estos estudios clínicos, incluso a su débil actividad e inespecificidad.

Principalmente en la investigación y el tratamiento del cáncer, hay una gran cantidad de estudios en investigación básica y en animales, así como algunas experiencias clínicas, sobre la utilización a largo plazo de AM y sus derivados más potentes. En nuestra investigación, la AM se ha utilizado a largo plazo en una dosis de 10 mg, tres veces al día, con dosis ocasionales más altas de hasta 60 mg/día en dosis divididas, tomadas continuamente durante meses e incluso años. A dosis de 30 mg/día, la AM es bien tolerada. Ocasionalmente, se produce algún grado de hiperkaliemia (K^{+} hasta 6 mol/L) y/o aumentos de BUN (hasta 90 mg/dL). En estos casos, la AM se suspende durante dos semanas y se reinicia con una dosis menor. Existen otros inhibidores de NHE y ASIC1 más potentes y específicos que hay que tener en cuenta; sin embargo, algunos de los más prometedores, desafortunadamente, aún no han llegado a las fases clínicas de investigación y utilización.

2.4.2. Benzamil (BZ)

El benzamil (BZ) es un análogo de la AM con una duración de acción más larga que ella. Se ha utilizado por vía nasal para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística como bloqueador de los canales de

Na⁺. El BZ también se ha utilizado como bloqueador de los canales de K⁺ para el tratamiento de la psoriasis como tratamiento cutáneo tópico. Sin embargo, a pesar de que el BZ está en el mercado, hasta la fecha no se ha probado en la EM ni en ninguna otra END. Podría utilizarse como fármaco *off-label* en la EM.

2.4.3. Bepedril (BP)

El bepedril (BP) es un bloqueador de los canales de Ca⁺⁺ voltaje-dependientes que se ha utilizado para tratar la fibrilación auricular. Aunque se demostró que tenía actividad *in vitro* contra el MS, ya no está en el mercado por considerarse responsable de inducir arritmias ventriculares. El BP y el BZ, a través de sus efectos como inhibidores del intercambiador Na⁺/Ca (NCX), del antiportador NHE, o ambos, también son eficaces para inhibir el crecimiento de las células tumorales cerebrales *in vitro* al aumentar el Ca⁺⁺ intracelular hasta niveles tóxicos, facilitando así la apoptosis.

2.4.4. Cariporida (CP)

La CP se ha utilizado principalmente en la cardioprotección en grandes ensayos de cardiología. Sin embargo, aunque este fármaco es fácil de conseguir en una forma altamente purificada en diferentes fuentes químicas y farmacológicas de todo el mundo, es muy lamentable que nunca haya sido probado ni en oncología ni en neurología clínica o preclínica. Un estudio reciente en el que se utilizó un *modelo in vitro* de muerte neuronal excitotóxica informó de que el CP, quizá paradójicamente al principio, protegía a las neuronas de la lesión isquémica, un efecto atribuido a la prevención de la apoptosis del SNC. En ese estudio, la CP (100 nM) atenuó las vías de muerte mitocondrial mediadas por el glutamato que implicaban la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial, así como la acumulación de Ca⁺⁺ y ROS. Estos resultados demuestran además que la inhibición selectiva del NHE1 ofrece un medio potencial para prevenir tanto la necrosis como la apoptosis en la EM y en las ENDs en general.

2.5. Otros fármacos anti-MS: Aminopiridina y Mesilato de Nafamostat.

2.5.1. Aminopiridina (4-AP).

Este fármaco muestra cierta eficacia en el control de los síntomas y el curso de la EM. El 4-AP funciona como un bloqueador de los canales de potasio K⁺ y está clínicamente aprobado para tratar las deficiencias de la marcha en pacientes con EM. Ayuda a mejorar la conducción nerviosa inducida por la desmielinización. Se comercializa con el nombre comercial de Ampyra (dalfampridina) y está disponible en comprimidos de 10 mg. Sin embargo, la 4-AP no está exenta de efectos secundarios potencialmente graves.

2.5.2. Mesilato de Nafamostat (MN).

El mesilato de nafamostat (MN) es un inhibidor de la serina proteasa y de la ASC1 que está disponible para su utilización clínica. Se utiliza como anticoagulante y también para tratar la pancreatitis y la osteoartritis. En combinación con otras terapias, el MN también se ha probado en pacientes con cáncer en fase I y II. Por lo que sabemos, aún no se ha utilizado en la prevención o el tratamiento de la EM u otras ENDs.

2.6. Factores de crecimiento humanos (hGF) y factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) en la EM y en otras ENDs.

Se ha probado una amplia gama de factores de crecimiento humano (hGF) para la protección neuronal en ENDs, ya sea inducidos por la hormona de crecimiento humana (hGH) o por derivados de concentrados de plaquetas (PDGF). En esta línea, se ha demostrado que la administración intranasal de PDGF estimula la neurogénesis y disminuye la neurodegeneración en modelos de ratones de EA, y también mejora la función cognitiva. Estos autores también han demostrado que las preparaciones de PDGF inducen neuroprotección en modelos de roedores de la EP. Sin embargo, aunque se han descrito algunas relaciones entre el PDGF, la producción de ON y los cambios ácido-básicos en las ENDs, sus interrelaciones no se comprenden aún del todo. Hasta la fecha no se sabe si estos resultados experimentales mediados por el PDGF y/o la hGH son secundarios a su efecto en el mantenimiento de la homeostasis ácido-básica celular dentro de un rango fisiológico fisiológico o a un mecanismo diferente.

2.7. La hormona del crecimiento humano (hGH) en la EM y las HNDD y sus implicaciones en el tratamiento.

El envejecimiento está relacionado con la disminución progresiva de la producción de varios factores neurotróficos, entre ellos la hGH. En ratas, la administración de GH induce la proliferación de células neuronales y favorece la función motora tras lesiones de la corteza frontal. Es importante destacar que la hGH induce la expresión de un número de factores neurotróficos (IGF-I, EGF y su receptor, EPO, VEGF, NGF, etc.), aumentando también el balance de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en el cerebro. En modelos de ratones con ELA, la GH muestra un efecto protector sobre las neuronas motoras, aumentando los tiempos de supervivencia y mejorando el rendimiento motor.

Además, la administración periférica de GH en modelos de EA en ratas mejora la cognición espacial, así como el aprendizaje y la memoria. Estos resultados sugieren la posible utilidad de la hGH en la EA en humanos, así como en combinación con otras medidas. Aunque las concentraciones de hGH son bajas en el LCR de los pacientes con ELA, incluso cuando se utiliza sola, se ha descrito que su administración tiene un efecto positivo en la progresión clínica de esta END mortal. La GH también juega un papel muy importante en el desarrollo y mantenimiento de la función cerebral. De hecho, el cerebro ha sido considerado como un tejido diana de la GH. Además, la producción de GH y su receptor tiene lugar en las células madre neurales, donde la hormona induce su proliferación y diferenciación. Esta GH cerebral puede cooperar con la GH hipofisaria o a la GH administrada exógenamente para aumentar su efecto sobre la neurogénesis. Estos efectos se han observado en ratas.

En los seres humanos, la administración de hGH ha mejorado la cognición y otras alteraciones neuronales inducidas por la parálisis cerebral, lesiones cerebrales traumáticas o la vejez; por ejemplo, mejora el aprendizaje y la memoria. Además, la administración de hGH fue capaz de recuperar un déficit cognitivo leve en un paciente de edad avanzada con el genotipo APOE 4/3, lo que está de acuerdo con los resultados descritos anteriormente en un modelo de EA en ratas.

De forma similar, se ha demostrado que la hGH recupera el nervio ciático tras su transección en ratas, induciendo la formación de un elevado número de células de Schwann mielinizantes. El tratamiento con hGH ha sido capaz de promover completamente la inervación distal en un caso de regresión caudal.

Esto también indica que la GH es capaz de inducir mielinización o remielinización, lo que sugiere su utilidad en el tratamiento de la EM. La hGH también induce la expresión de IGF-I. Habiéndose demostrado que este péptido promueve la proliferación de OPC y la diferenciación y supervivencia de los oligodendrocitos. Este efecto también es inducido por EGF, cuya expresión, así como la de su receptor, también puede ser inducida por la GH.

En conjunto, estos datos sugieren que la administración de hGH podría ser útil en el tratamiento de la EM y, de hecho, tanto los datos publicados como los datos preliminares de nuestro grupo, muestran una respuesta terapéutica en algunos pacientes, pero sólo cuando la enfermedad no está activa, muy probablemente porque el papel de la hGH en la remielinización no puede ocurrir cuando el microambiente de los oligodendrocitos es ácido. Sin embargo, la secreción deficiente de hGH no parece desempeñar ningún papel en el desarrollo de la EM, aunque se han encontrado niveles plasmáticos más bajos de GH en pacientes con estadios más graves de la enfermedad.

2.8. La melatonina (MT) en la EM, las ENDs y la terapéutica del cáncer.

2.8.1. La melatonina (MT) en la EM y las ENDs.

La muerte y la supervivencia de las células son los dos acontecimientos más críticos en la neurodegeneración, donde cada vez más las mitocondrias se unen a un determinante importante en ambos procesos. La MT puede prevenir la disfunción mitocondrial inducida por el estrés del ON en modelos experimentales de EA, EP y EH. El MT es un captador de radicales hidroxilo, carbonato, alcoxilo, peroxilo y catión arilo, mientras que estimula las enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa (SOD), además de suprimir la ON sintasa. Además, la MT inactiva la vía de señalización Akt dependiente de ROS y regula a la baja las señales implicadas en las vías pro-oxidantes.

La producción de MT está disminuida en las enfermedades neurodegenerativas. En el caso de la EM, algunos estudios han demostrado que los niveles plasmáticos y urinarios, incluso de los pacientes que toman MT, son más bajos que en los controles sanos comparados por edad, y que el ritmo circadiano de la secreción de MT pineal se ve alterado y más afectado a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, la producción mitocondrial extrapineal de MT también parece estar afectada.

Como consecuencia del estrés oxidativo producido inicialmente por la disbiosis intestinal, y dadas las propiedades antioxidantes de la MT y sus propiedades como inhibidor de la neuroinflamación, como protector mitocondrial, y también por sus efectos antiapoptóticos y anti-autofágicos, el tratamiento con esta hormona debe ser considerado detenidamente en el tratamiento de las ENDs. Los efectos antiinflamatorios de la MT se producen al disminuir los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias, mientras que sus efectos antiapoptóticos dependen de la regulación de la expresión de Bcl-2 y de la disminución de los niveles de caspasa-3 y Bax.

Muchos estudios han considerado el papel potencial de la MT en las ENDs, como la EM, la EA, la ELA y la EP. En modelos de ratón de la EA, se encontró una mejora clínica significativa con el tratamiento crónico con MT a dosis diarias de 10 mg/kg/día. Además, se ha notificado una mejora de la cognición y la memoria, así como una reducción de los depósitos de A β . Es importante destacar que la MT también parece ser el tratamiento más beneficioso en otras enfermedades neurovasculares, tal como la enfermedad de Horton ("cefaleas en racimo"), cuando se utiliza en dosis altas que van de 50 a 350 mg/día crónicamente.

En un modelo animal de EA esporádica en ratas, la MT disminuye los niveles de amiloide- β 1-42 amiloide- β 1-40 y amiloide- β 1-42. Estas propiedades también convierten a la MT en un importante tratamiento terapéutico para proteger a todo el organismo contra el estrés oxidativo. En resumen, la administración de MT a dosis farmacológicas debería considerarse en el tratamiento adyuvante de ciertas ENDs, como la EM. En 1992, Sandyk describió la posibilidad de una relación entre la glándula pineal y la evolución de la EM. En 2015 un estudio describió el caso de un paciente con EM que fue diagnosticado a la edad de 28 años. La enfermedad y la desmielinización continuaron durante los siguientes nueve años hasta alcanzar una alta discapacidad, restringiendo a la paciente a su cama o a una silla de ruedas. En este momento, comenzó a tomar MT en dosis que aumentaron progresivamente de 50 a 300 mg/día durante cuatro años, siendo la MT el único tratamiento. El resultado fue una disminución significativa de su discapacidad, un hecho que sólo podía atribuirse a la MT. Utilizamos 50-400 mg/día de MT por vía oral, dependiendo de la edad y la situación clínica de cada paciente, sin medir los niveles plasmáticos o de orina de la hormona, sino que los controlamos mediante la evaluación clínica y las RMN realizadas. Se concluye que el uso de la MT debe ser considerado seriamente en el tratamiento adyuvante de ciertas ENDs como la EM.

2.8.2. La melatonina en el Cáncer.

En el contexto del cáncer, muchos estudios han demostrado las importantes acciones de la MT en el tratamiento de las neoplasias, ya sea por sí sola o como coadyuvante de la quimiorradioterapia. Además de sus conocidos efectos anticancerígenos como antioxidante, la MT puede actuar sobre los tumores epigenéticamente, aumentando así sus posibilidades terapéuticas [290]. Por último, el espectro terapéutico de la MT en el cáncer se amplía por sus acciones protectoras contra el desarrollo de mucositis o dermatitis durante los tratamientos de quimioterapia y/o tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia.

2.9. Tratamiento de la microbiota en la neurodegeneración.

La microbiota intestinal se ha asociado en una relación causa-efecto con las enfermedades del SNC, principalmente la EM. El análisis de la microbiota en las ENDs revela una disminución de los ácidos grasos de cadena corta (AGCCoSCFA). El butirato (BUT) es un ácido graso de cadena corta sintetizado por la microbiota intestinal. Muestra actividades prometedoras en muchos otros trastornos metabólicos; por ejemplo, en la resistencia a la insulina, la hipercolesterolemia y muchas enfermedades metabólicas genéticas. El tratamiento con butirato en preparaciones de cultivo de tejidos aumenta la diferenciación de los oligodendrocitos y la remielinización. Además, los

conjugados de ácido α -linolénico (ALA) y ácido valproico (VPA) contrarrestan la neurodegeneración y la desmielinización, induciendo también la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos en la EM. Es importante destacar que la colonización microbiana del intestino comienza poco después del nacimiento, y ha quedado claro que una composición anormal de la microbiota indica un claro riesgo de desarrollar ENDs, y también algunos tipos de cáncer. Por lo tanto, el objetivo debe ser conseguir una composición normal de la flora intestinal. Probablemente todo el mundo, a partir de cierta edad, debería realizar un análisis de heces para evaluar la composición de su microbiota y la abundancia relativa de bacterias nocivas en ella, con el fin de tomar las medidas adecuadas para su corrección. Aparte de esto, parece claro que llevar una dieta adecuada, evitar el consumo de alcohol y de tabaco, consumir fibra vegetal, tener un aporte adecuado de vitaminas (A y D, sobre todo), evitar el estrés y realizar una actividad física regular ayudarán a que nuestra flora intestinal alcance la composición óptima.

En caso de disbiosis intestinal, pueden tomarse algunas medidas adicionales. Aunque los antibióticos suelen alterar la composición normal de la microbiota intestinal, en un modelo experimental de EM se ha demostrado que la administración oral (pero no intraperitoneal) de un cóctel específico de antibióticos (vancomicina, ampicilina, sulfato de neomicina y metronidazol) durante siete días, reduce significativamente la gravedad de la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo bien establecido de EM en ratones, que es inducido por la proteína proteolípida o la glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos. Los mecanismos por los que este cóctel actúa y protege de la EAE sugieren una inducción de células Treg protectoras y una reducción de la carga bacteriana intestinal. Lo que lleva a la disminución de las respuestas inflamatorias. Más recientemente, se ha demostrado que el farnesol, un isoprenol orgánico producido en plantas y mamíferos, que tiene potentes actividades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras, y puede proteger contra la desmielinización central y espinal al cambiar la composición de la microbiota intestinal, específicamente disminuyendo la proporción de firmicutes/bacteroidetes; sin embargo, estos hallazgos fueron obtenidos en un modelo animal, por lo tanto es incierto si estos resultados se repetirían en humanos.

Aunque no se ha demostrado que la MT pueda tratar con éxito la disbiosis intestinal, otro estudio reciente demostró que la MT oral es capaz de reducir la producción de lipopolisacáridos (LPS) por *Escherichia coli* intestinal, mejorando así el dismetabolismo lipídico intestinal y adiposo. Teniendo en cuenta que los LPS desempeñan un papel importante en el desarrollo de la EM, sería interesante estudiar si la MT es también capaz de regular la disbiosis intestinal.

Además, durante los últimos años se ha propuesto que la disbiosis intestinal podría tratarse mediante un trasplante de microbiota fecal (TMF) de un donante sano. Este TMF puede llevarse a cabo mediante una cápsula oral que contenga heces o mediante una colonoscopia directa. Las ventajas del TMF para tratar la disbiosis intestinal son muchas, sobre todo si este trasplante se realiza de forma ocasional. Sin embargo, es necesario realizar un amplio análisis de la muestra a trasplantar, ya que existe la posibilidad, como ya ha ocurrido, de que este material contenga toxinas peligrosas procedentes de bacterias perniciosas no identificadas del donante. Una explicación detallada de este procedimiento, así como de sus posibles problemas y perspectivas de futuro, puede verse en la reciente revisión realizada por Ser et al.

2.10. Butirato, propionato, vitamina A y vitamina D en la EM y las ENDs.

Como ya se ha dicho, la producción intestinal normal de butirato y propionato protege la barrera intestinal, evitando así la entrada de metabolitos nocivos y toxinas en el huésped. Además, a nivel intestinal, estos EACC, o SCFAs, regulan la respuesta inmunitaria aumentando la población de células Treg. Por lo tanto, la disbiosis intestinal que conduce a la pérdida de producción de estos SCFAs facilita el desarrollo de las ENDs. En el caso de la EM, la enfermedad se desencadena por la estimulación periférica de linfocitos autoreactivos que atraviesan la BBB, o BHE, y se transforman en antígenos de la mielina en el SNC. La administración de SCFA, principalmente el propionato, aumenta los niveles de la población de células Treg, cambia la diferenciación de las células T a células Treg antiinflamatorias y reduce el nivel de linfocitos T proinflamatorios. Además, se ha demostrado que la administración oral de EACC recupera la desmielinización inducida por cuprizona y facilita la diferenciación de los oligodendrocitos.

En consecuencia, es probable que la administración oral de EACC pueda ser útil para el tratamiento y la recuperación de una enfermedad como la EM que, hasta ahora, no ha conseguido mejoras significativas con las terapias utilizadas actualmente. Además, los EEAC orales pueden administrarse junto con cualquiera de los tratamientos actuales para esta enfermedad. En nuestro grupo, tras analizar la composición de las heces, utilizamos MT y butirato de sodio (1 g/día) o propionato de sodio (1 g/día). Aunque la enfermedad no se inhibe totalmente, el intervalo entre las recaídas aumenta y permite la remielinización mediante la administración de GH.

Otra alternativa, no incompatible con lo ya descrito, es la administración oral de vitamina A en la dieta, preferentemente en forma de betacarotenos, dada su metabolización intestinal hacia el ácido retinoico, y de vitamina D (4000 UI/día), dadas sus propiedades

inmunomoduladoras. Por último, el butirato sódico también puede ser útil como tratamiento adyuvante en algunos cánceres debido a sus propiedades antioxidantes y epigenéticas.

2.11. Inhibidores del óxido nítrico (ON) en la EM.

Aunque el óxido nítrico (ON) es un vasodilatador que promueve la oxigenación [169], en determinadas circunstancias, el ON y su derivado, el peroxinitrito (ONOO⁻), favorecen la patogenicidad de la EM mediante la activación del óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que está aumentada en los pacientes con EM. Uno de los mecanismos que describen cómo el ON está asociado a la EM es que el ON agota los niveles de agentes antioxidantes celulares, inhibiendo la cadena respiratoria mitocondrial y alterando otras vías metabólicas celulares. La agmatina es un inhibidor del ON que muestra actividad contra la EM *in vivo* cuando se administra a una dosis de 100 mg/kg/día. Por lo tanto, este fármaco debería considerarse también en el tratamiento complementario de la EM.

2.12. Hidralazina en la EM.

La hidralazina funciona como vasodilatador, lo que favorece la oxigenación y disminuye la acumulación de AL. Se ha demostrado que tiene efectos prometedores en el tratamiento de la EM.

2.13. Agentes de refuerzo mitocondrial en la EM: azul de metileno, ácido alfa lipoico y extracto de germen de trigo fermentado.

Algunos agentes potenciadores de las mitocondrias son el azul de metileno, el ácido alfa-lipoico y extracto de germen de trigo fermentado.

2.13.1. Azul de metileno (AM o MB).

El AM o MB es un agente restaurador de la función mitocondrial que tiene un papel farmacológico en el tratamiento de la EM. Curiosamente, también suprime la producción de ON. Sin embargo, algunos datos han revelado una falta de actividad del MB contra la EM.

2.13.2. Ácido alfa-lipoico (α -LA)

El α -LA es un agente mitobooster utilizado para controlar la neuropatía diabética cuando es administrado por vía intravenosa a una dosis de 600 mg/día durante un período de tres semanas [302,303]. Se ha recomendado ocasionalmente en el tratamiento complementario de ENDs.

2.13.3. Extracto de germen de trigo fermentado (EGTF o FWGE, Metatrol*).

El metatrol es un potente agente mitobooster que se ha utilizado ampliamente como un fármaco antienviejecimiento y anticanceroso en muchas enfermedades humanas. Estos autores informaron que el FWGE suprime el efecto Warburg, restaura la actividad mitocondrial oxidativa y aumenta el flujo de carbono en las mitocondrias. También se ha informado de que inhibe el crecimiento tumoral *in vivo*, y se ha utilizado en un contexto clínico oncológico. Además, el FWGE inhibe la diseminación del tumor metastásico y la proliferación durante y después de la quimioterapia cirugía y/o radiación en pacientes con cáncer, y también es beneficioso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Por estas razones, el FWGE se ha convertido en un factor prometedor en la terapéutica de la EM para disminuir la carga de AL y controlar los síntomas sistémicos de la enfermedad. La dosis diaria recomendada de FWGE es de dos cápsulas/día (395 mgr. cada una) para las personas que pesan menos de 90 kgs., y cuatro cápsulas/día para las que pesan 90 kgs. o más.

2.14. Inhibidores de la entrada de calcio (Ca⁺⁺) en la EM.

La homeostasis del calcio es un proceso fundamental en la fisiología celular. Sin embargo, el aumento del calcio i.c. conduce a la estimulación de una cascada de reacciones bioquímicas que dan lugar a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que estimula la apoptosis. Además, el aumento de la entrada de calcio podría estar asociado con el aumento de los cambios excitatorios en ciertos neurotransmisores, por ejemplo, el glutamato, que está asociado con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta asociación también puede estar interrelacionada con la melastatina potencial transitoria 2 (TRPM2), que estimula la entrada de calcio y la neuroinflamación. Así, el aumento de la entrada de calcio conduce al desarrollo de la EM. La administración de agentes que interfieren con la entrada de calcio (por ejemplo, olesoxime, quetiapina, glutatión, nimodipina y vitamina D) representa una importante estrategia neuroprotectora en el desarrollo de la EM. Las dosis diarias de vitamina D en estos casos oscilan entre 2000 y 5000 UI. Por último, el bepridil también funciona como bloqueador de los canales de Ca⁺⁺, y tiene un efecto espectacular en el manejo de la EM en sistemas animales (la dosis en ratones es de 3 mg/kg, por vía subcutánea).

2.15. Inhibidores de la caspasa 3 en la EM.

La proteína caspasa-3 pertenece a la familia de las proteasas de ácido cisteína-aspartico (caspasas). La caspasa-3 promueve la piroptosis (apoptosis asociada a un alto componente inflamatorio). Por lo tanto, la supresión de la piroptosis es una estrategia prometedoras en el tratamiento de la EM. N-acetil-Asp-Glu-Val-Asp-7-amino-4-metil cumarina (Ac-DEVD-amc) es un ejemplo de inhibidor de la caspasa-3. Este compuesto favorece significativamente la supervivencia neuronal, al menos *in vitro*.

2.16. Agentes reductores del glutamato.

En la EM, hay un exceso de niveles de glutamato y múltiples anomalías en las enzimas degradantes de glutamato, sus transportadores, receptores y sus vías de señalización. En esta línea, una estrategia terapéutica que se está considerando para las enfermedades mediadas por el exceso de glutamato en la sangre es el novedoso enfoque terapéutico para minimizar su exceso y la subsiguiente excitotoxicidad en el SNC mediante la resucción de sus niveles sanguíneos mediante la inyección intravenosa de la enzima glutamato oxaloacetato transaminasa (GOT). Curiosamente, la EM también está mediada por células T autoinmunes que pueden producir y liberar glutamato.

2.17. Antilactacidémicos en la EM

Se ha propuesto que los antilactacidémicos proporcionen un nuevo enfoque terapéutico para minimizar la degeneración de la mielina en la EM y otros trastornos del SNC caracterizados por la desmielinización inflamatoria. Como ya se ha mencionado, la hidralazina disminuye la acumulación de AL. En roedores, se han demostrado efectos muy positivos en el tratamiento de la EM cuando se administra a una dosis de 1 mg/kg. Lo más importante es que los preparados alcalinos parecen ser una medida fundamental en el tratamiento de la EM. Al menos, se ha demostrado que estos preparados alivian a los pacientes con EM de los síntomas oculares, el cansancio y el dolor muscular.

Se ha demostrado que una mezcla de bicarbonato de sodio (bs) y dimetilsulfóxido (DMSO) es un tratamiento seguro y eficaz del dolor en las neoplasias, probablemente al disminuir el pH ácido extracelular de los tumores. Esta mezcla también se ha utilizado clínicamente como un antiácido inocuo y medida antilactacidémica. La utilización de DMSO en humanos ha demostrado su falta de toxicidad cuando se utiliza durante períodos de hasta cinco años. No se han observado aumentos en el nivel de Na⁺ ni cambios en la presión sanguínea. Sin embargo, el Na⁺, K⁺ y el BUN deben controlarse al menos una vez al mes durante

este tratamiento. Recientemente, el uso de DMSO, administrado por vía oral, tópica o intravenosa, también se ha utilizado para tratar enfermedades autoinmunes y oculares. EL SMSO se formula de la siguiente manera

Formulación clínica y dosis de la mezcla SB + DMSO:

34% de DMSO (99.9% de calidad farmacéutica/99.9% de pureza), 64% de agua doblemente destilada y 2% de BS. Dosificación: 10-30 mL, por vía oral, dos veces al día, en ayunas y separado de otros medicamentos. Se ha de mantener en frascos de cristal o polietileno de alta densidad (HDPE o PAD).

3. Conclusiones

Esta amplia aproximación a la homeostasis, la alostasis y su desregulación, nos permite transformar un factor general e inespecífico, como es el pH de las células y su microentorno, en el parámetro etiopatogénico más específico tanto en el cáncer como en las ENDs. Esta original perspectiva de “los dos lados ahora” representa un cambio radical en otros enfoques modernos de la salud y la enfermedad, apartándose de algunos de los conceptos más reduccionistas sobre la etiopatogenia y la terapéutica de las diferentes enfermedades y procesos degenerativos. Esta visión, tan amplia (“wide ranged”) como sintética, apunta a una teoría unificada, comprensiva y todo-acogedora, de las maquinarias dualistas apoptosis-antiapoptosis y de los mecanismos pro-muerte y anti-muerte en la regulación y desregulación microambiental celular. Este nuevo paradigma integra jerárquicamente la utilización de diferentes niveles de comprensión, desde la investigación básica hasta la clínica, desde la biología molecular a la bioquímica y el metabolismo, y desde la etiopatogenia al tratamiento.

Como resultado de este nuevo enfoque teórico, hemos considerado la utilización de un amplio abanico de medidas terapéuticas en la EM y en las ENDs, tal y como hemos realizado anteriormente en el campo del cáncer. El objetivo final de estos esfuerzos es: (a) mejorar el tratamiento de las ENDs, especialmente la EM, para prevenir, y si es posible, revertir, la toxicidad neuronal dependiente de la acidificación y la neurodegeneración; y (b) estimular el metabolismo celular para recuperar la homeostasis intrayextracelular y así prevenir y tratar el colapso metabólico y la muerte celular que se producen de forma específica en la EM y las restantes ENDs.

Finalmente, y aunque esto pueda parecer una paradoja a primera vista, a pesar de que el cáncer y los ENDs se presentan en todos los niveles de estudio como procesos opuestos, sobre todo cuando se basan en las desviaciones de pH y sus dinámicas del ion hidrógeno, algunos de los medicamentos aconsejados para los ENDs también están indicados en el tratamiento del cáncer.

Referencias seleccionadas

Harguindey S, Reshkin SJ, Alfarouk K. The prime and integral cause of cancer in the post-Warburg era. *Cancers* 2023, 15, 540. <https://doi.org/10.3390/cancers15020540>.

Harguindey, S. Use of Na⁺/H⁺ antiporter inhibitors as a novel approach to cancer treatment. In *Amiloride and Its Analogs: Unique Cation Transport Inhibitors*; VCH Publishers Inc.: New York, NY, USA, 1992; pp. 317–334.

Harguindey, S.; Alfarouk, K.; Orozco, J.P.; Hardonniere, K.; Stanciu, D.; Fais, S.; Devesa, J. A New and Integral Approach to the Etiopathogenesis and Treatment of Breast Cancer Based upon Its Hydrogen Ion Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1110. [CrossRef]

Harguindey, S.; Arranz, J.L.; Polo Orozco, J.D.; Rauch, C.; Fais, S.; Cardone, R.A.; Reshkin, S.J. Cariporide and other new and powerful NHE1 inhibitors as potentially selective anticancer drugs—an integral molecular/biochemical/metabolic/clinical approach after one hundred years of cancer research. *J. Transl. Med.* 2013, 11, 282. [CrossRef] [PubMed]

Harguindey, S.; Gonzalez Molinillo, J.; Chinchilla, D.; Reshkin, S.; Tomoda, A. Further along a Clinical Protocol Using a Cocktail of PTIs in Human Cancer. In *Proceedings of the ISPD Abstract Book, 2nd ISPD Meeting, Nice, France, 18–19 November 2011*.

Harguindey, S.; Katin, M.; Edgerton, F.; Takita, H. Hierarchical organization, integrations in biology and cancer, balance loss, and a question on modernism. *Med. Hypotheses* 1981, 7, 1123–1132. [CrossRef]

Harguindey, S.; Orive, G.; Cacabelos, R.; Hevia, E.M.; de Otazu, R.D.; Arranz, J.L.; Anitua, E. An integral approach to the etiopathogenesis of human neurodegenerative diseases (HNDDs) and cancer. Possible therapeutic consequences within the frame of the trophic factor withdrawal syndrome (TFWS). *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2008, 4, 1073–1084. [CrossRef] [PubMed]

Harguindey, S.; Orive, G.; Luis Pedraz, J.; Paradiso, A.; Reshkin, S.J. The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin—One single nature. *Biochim. Biophys. Acta* 2005, 1756, 1–24. [CrossRef]

Harguindey, S.; Orive, G.; Pedraz, J.L.; Bello, G.; Arranz, J.L.; Samaniego, J.M. Apparent cure of a case of metastatic ovarian carcinoma after the chronic treatment with Na⁺/H⁺ antiport inhibitors. *Oncologia* 2002, 25, 62–66.

Harguindey, S.; Polo Orozco, J.; Alfarouk, K.O.; Devesa, J. Hydrogen Ion Dynamics of Cancer and a New Molecular, Biochemical and Metabolic Approach to the Etiopathogenesis and Treatment of Brain Malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4278. [CrossRef] [PubMed]

Harguindey, S.; Reshkin, S.J. “The new pH-centric anticancer paradigm in Oncology and Medicine”; SCB, 2017. *Semin. Cancer Biol.* 2017, 43, 1–4. [CrossRef]

Harguindey, S.; Reshkin, S.J.; Orive, G.; Arranz, J.L.; Anitua, E. Growth and trophic factors, pH and the Na⁺/H⁺ exchanger in Alzheimer’s disease, other neurodegenerative diseases and cancer: New therapeutic possibilities and potential dangers. *Curr. Alzheimer Res.* 2007, 4, 53–65. [CrossRef]

Harguindey, S.; Stanciu, D.; Devesa, J.; Alfarouk, K.; Cardone, R.A.; Polo Orozco, J.D.; Devesa, P.; Rauch, C.; Orive, G.; Anitua, E.; et al. Cellular acidification as a new approach to cancer treatment and to the understanding and therapeutics of neurodegenerative diseases. *Semin. Cancer Biol.* 2017, 43, 157–179. [CrossRef] [PubMed]

Farmacogenética de la depresión y la ansiedad en la demencia

Ramón Cacabelos, Juan C. Carril, Lola Corzo, Rocío Pego, Natalia Cacabelos, Margarita Alcaraz, Adriana Muñiz, Olaia Martínez-Iglesias, Vinograd Naidoo

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

La maquinaria farmacogenómica

El aparato farmacogenético, responsable de la eficacia y seguridad de los medicamentos, está compuesto por una red de genes asociados con la causa principal de la enfermedad (genes patógenos), con el mecanismo de acción de cada fármaco (genes mecanísticos), con el metabolismo hepático de los fármacos (genes metabólicos de fase I y fase II), con el transporte de fármacos dentro y fuera del cerebro a través de la barrera hematoencefálica (genes transportadores), y con multitud de redes proteómicas y metabolómicas (genes pleiotrópicos) que regulan los efectos y consecuencias, positivas y negativas, del consumo de fármacos y agentes xenobióticos.

Hay más de 600 genes defectuosos en el genoma humano con posibles efectos patógenos en la enfermedad de Alzheimer (EA): Sobre 400 mutaciones en los genes de la proteína precursora amiloide (*APP*), presenilina 1 (*PSEN1*), presenilina 2 (*PSEN2*) y proteína tau asociada a microtúbulos (*MAPT*) se conocen en casos de EA familiar y relacionados con la cardiopatía y/o tauopatía del SNC, además de la presencia del alelo épsilon 4 (*APOE-4*) como principal factor de riesgo para la EA en el 40% de los casos. Otros genes patógenos y genes asociados con componentes de la maquinaria epigenética también influyen en el resultado farmacogenético. Además, la EA y la depresión pueden compartir genes patógenos comunes o grupos de genes que interactúan entre sí. Más del 60% de los genes patógenos seleccionados se acumulan en casos de EA (>10 genes defectuosos por paciente). Los genes que con mayor frecuencia (>50%) acumulan variantes patogénicas en el mismo caso de EA son *A2M* (54.38%), *ECA* (78.94%), *BIN1* (57.89%), *CLU* (63.15%), *CPZ* (63.15%), *LHFPL6* (52.63%), *MS4A4E* (50.87%), *MS4A6A* (63.15%), *PICALM* (54.38%), *PRNP* (80.70%) y *PSEN1* (77.19%).

En cuanto a los genes metabólicos, solo el 20% de la población presenta la condición de metabolizador normal (NM) para el grupo de genes *CYP2D6-CYP2C9-CYP2C19-CYP3A4/5*, que es responsable del metabolismo del 60-80% de los fármacos; el resto de la población es metabolizador intermedio (IM), metabolizador lento (PM) o metabolizador ultrarrápido (UM), con el consiguiente riesgo de toxicidad y/o ineficacia, dependiendo de la medicación que reciban. Por lo tanto, cuando administramos fármacos por ensayo y error, basados únicamente en criterios clínicos, la posibilidad de error supera el 60%.

Se han identificado y validado más de 200 farmagenes con relevancia clínica. Tomando una muestra de los 60 genes que supuestamente son más influyentes en la seguridad y eficacia de los fármacos en la EA, se ha podido verificar que, al igual que

con los genes patógenos, existe una acumulación de farmagenes defectuosos en pacientes con EA que contribuyen a un mal resultado terapéutico.

El cluster de farmagenes incluido en la plataforma Mylogy puede clasificarse, desde un punto de vista funcional, en cinco categorías principales: (i) Genes metabólicos de fase I (*CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, G6PD, MAOB*); (ii) genes metabólicos de fase II (*BCHE, CES1, CHAT, COMT, GSTM1, GSTP1, GSTT1, NAT2, SOD2, SOD3, TPMT, UGT1A1*); (iii) genes transportadores (*ABCB1, ABCC2, ABCG2, FABP2, SCL1A2, SLC1A9, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, SLC19A1, SLC22A1, SLC39A8, SLCO1B1*); (iv) genes de receptores (*ADRA2A, ADRB2, ADRB3, CHRNA7, DRD2, GABRA1, HTR2A, HTR2C, OPRM1, PPARG, RYR1*); y (v) genes pleiotrópicos (*AGT, APOE, HMGCR, IFNL3, MTHFR, NBEA, PRKCE, PTGS2, VORKC1*).

Aproximadamente el 10% de estos genes muestran un genofenotipo defectuoso en aproximadamente el 80% de los casos con trastornos del SNC, incluidos trastornos neurodegenerativos (Alzheimer, Parkinson) y/o neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad, psicosis); y más del 50% de estos genes exhiben genofenotipos deficientes en más del 25% de los casos. Cuando se analiza la frecuencia y el número de genofenotipos disfuncionales por patologías específicas, como la EA, la enfermedad de Parkinson o la depresión, se observa un patrón de distribución similar con una acumulación de más de 30 genes defectuosos en el 50-70% de los casos. Sólo el 1-2% de los pacientes portan menos de 20 genes con un genofenotipo funcionalmente deficiente para el procesamiento de fármacos.

Farmacogenómica de la cognición, la depresión y la ansiedad en la enfermedad de Alzheimer

Alrededor del 80% de la variabilidad en la eficacia y seguridad de los medicamentos se atribuye a la farmacogenética. Además de las deficiencias genofenotípicas, los genes de la maquinaria farmacogenética están bajo la regulación promiscua de factores epigenéticos (metilación del ADN, cambios de cromatina/histona, miRNAs), que también pueden ser aberrantes.

En consecuencia, los estudios farmacogenéticos más finos no deben ignorar la influencia de las redes farmacoepigenéticas en el resultado final de los tratamientos farmacológicos, con la ventaja de que las aberraciones epigenéticas son potencialmente reversibles en contraste con las variantes genómicas defectuosas que dan lugar a proteínas y enzimas anormales incapaces de procesar o transportar los fármacos que tienen que alcanzar la diana neuronal.

En la EA, la mayoría de los estudios farmacogenéticos utilizaron variantes *APOE* y *CYP*, como referencia, ya que la presencia del alelo *APOE-4* es un factor de riesgo patogénico importante para la demencia y, con la excepción de rivastigmina, la mayoría de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se metabolizan a través de enzimas *CYP*. En general, los portadores de *APOE-3* son los que mejor responden y los portadores de *APOE-4* son los que peor responden a los tratamientos, ya sea en monoterapia o en regímenes combinados. Entre las variantes de *CYP*, los metabolizadores normales (NM) de *CYP2D6* tienden a ser los que mejor responden al tratamiento, los metabolizadores intermedios (IM) de *CYP2D6* muestran una respuesta intermedia, y los metabolizadores lentos (PM) y metabolizadores ultrarrápidos (UM) de *CYP2D6* tienden a comportarse como los peores respondedores a los tratamientos anti-EA convencionales. Los genes patógenos y los farmagenes también contribuyen a modificar la eficacia y la seguridad de los fármacos psicotrópicos utilizados para tratar los trastornos conductuales en la EA.

-Cognición

Los únicos farmagenes que muestran un claro impacto en el grado de deterioro cognitivo y la respuesta terapéutica a un tratamiento multipropósito para mejorar las funciones cognitivas son *APOE*, *CYP3A4*, *CHAT*, *GSTP1*, *TPMT*, *SLC22A1*, *SLCO1B1*, *CHRNA7*, *HTR2C* y *MTHFR* (16.67% del grupo de genes Mylogy). La puntuación MMSE mejora ligeramente, no significativamente, durante los primeros tres meses de tratamiento, alcanza un nivel óptimo de respuesta a los seis meses y posteriormente disminuye a niveles superiores a los niveles basales.

La influencia de los genes revisados es relativa. Sin duda el más influyente es *APOE* que, a su vez, sus seis genotipos muestran fuertes diferencias entre pacientes con EA y pacientes con depresión, con una clara acumulación del alelo *APOE-4* en la EA, correspondiente a una reducción significativa en el número de genotipos *APOE-3/3* en pacientes EA. Los niveles de máxima significación genotípica entre demencia y depresión, respectivamente, se observan en portadores de *APOE-2/4* (3.15% vs 1.55%, $p < 0.05$), *APOE-3/3* (51.68% vs 70.87%, $p < 0.001$), *APOE-3/4* (30.34% vs 16.53%, $p < 0.001$) y *APOE-4/4* (6.52% vs 1.31%, $p < 0.001$). La media poblacional de *APOE-4/4*, el principal factor de riesgo genético para la EA, es del 2.32%.

Las puntuaciones basales del MMSE muestran diferencias significativas entre *APOE-2/2* vs *2/3* ($p < 0.05$) y *3/3* ($p < 0.05$); *APOE-2/3* vs *2/4* ($p < 0.01$), *3/4* ($p < 0.002$) y *4/4* ($p < 0.006$); *APOE-2/4* vs *3/3* ($p < 0.005$); y *APOE-3/3* vs *3/4* ($p < 0.001$) y *4/4* ($p < 0.02$). Los mejores respondedores son portadores del genotipo *APOE-3/3* > *APOE-2/3* > *APOE-3/4* > *APOE-4/4* > *APOE-2/4* > *APOE-2/2*.

Un hallazgo relevante es la influencia de las variantes de *CHAT* en la cognición. La frecuencia de variantes de *CHAT* en nuestra población es *CHAT-A/A* (36.92%) (respuesta anormal), *CHAT-A/G* (31.79%) (respuesta deficiente) y *CHAT-G/G* (31.29%) (respuesta normal). Los portadores de *CHAT-G/G* muestran un perfil cognitivo y una respuesta cognitiva significativamente mejores al tratamiento polivalente que los portadores de *A/A* ($p < 0.04$) o *A/G* ($p < 0.005$).

-Depresión

Los síntomas depresivos se encuentran en casi el 70% de los pacientes, con una mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Globalmente, la intensidad de la depresión, reflejada por las puntuaciones HDRS, es más grave en mujeres que en hombres (depresión leve: mujeres, 38.62%; hombres, 42.89%; $p=0.28$; depresión moderada: mujeres, 22.46%; hombres, 13.73%; $p < 0.001$; depresión severa: mujeres, 5.51%; hombres, 1.69%; $p < 0.001$; depresión severa: mujeres, 2.85%; hombres, 1.45%; $p=0.07$). Tanto las mujeres como los hombres responden de manera similar a los tratamientos polivalentes durante 1-6 meses y la mejora es persistente, no relacionada con cambios cognitivos. Sin embargo, los análisis de los ensayos controlados aleatorios doble ciego que comparan antidepresivos *versus* placebo para la depresión en la EA muestran ineficacia con diferentes fármacos (sertralina, mirtazapina, imipramina, fluoxetina, clomipramina) prescritos de manera no personalizada.

Los mecanismos patogénicos de la depresión en la demencia siguen sin aclararse. Los factores ambientales y genéticos están involucrados en la inestabilidad del estado de ánimo. Un 60% de los pacientes depresivos toman medicamentos inapropiados cuando los prescriptores descuidan sus antecedentes farmacogenéticos y el resultado terapéutico mejora notablemente cuando los médicos son más precisos en sus prescripciones psicotrópicas basadas en el perfil *CYP* de sus pacientes.

Los antidepresivos están asociados con más de 600 farmagenes. Las diferentes categorías de antidepresivos (inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) y otras categorías farmacológicas) actúan

como sustratos de 40 enzimas metabólicas, inhibidores de 22 enzimas e inductores de 9 productos génicos enzimáticos/proteicos. Los antidepresivos son transportados a través de la barrera hematoencefálica por 13 proteínas transportadoras diferentes. Los antidepresivos son sustratos de *CYP2D6* (86%), *CYP3A4* (72%), *CYP2C19* (60%), *CYP1A2* (57%), *CYP2C9* (34%), *UGT1A4* (29%) y *UGT1A3* (25%); inhiben *CYP2D6* (69%), *CYP3A4* (55%), *CYP1A2* (45%), *CYP2C19* (45%), *CYP2C9* (34%), *SLC6A4* (32%), *MAOA* (29%), *MAOB* (29%) y *ABCB1* (25%); y son inductores de *CYP3A4* (5%), *CYP1A2* (5%), *CYP2B6* (5%), *CYP2C9* (3%), *CYP2C19* (3%), *CYP2D6* (3%) y *ABCB1* (3%). *SLC6A4* (62%), *ABCB1* (55%) y *SLC6A2* (40%) son los principales transportadores de la mayoría de los antidepresivos. En la farmacogenética de fluoxetina y sertralina participan 28 y 31 farmagenes, respectivamente.

Los genes con influencia significativa en el grado de síntomas depresivos (HDRS basal) y con efecto modulador sobre la respuesta a los tratamientos polivalentes administrados durante al menos tres meses en la EA son *APOE*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *COMT*, *MAOB*, *CHAT*, *GSTP1*, *SLC30A8*, *SLCO1B1*, *ADRB2*, *BCHE*, *GABRA1*, *HMGCR*, *HTR2C*, *IFNL3*, *NBEA*, *UGT1A1*, *ABCB1*, *SLC6A2*, *SLC6A3* y *SLC6A4* (41.67% del grupo de genes Mylogly).

El gen más influyente en la farmacogenética de la depresión es *CYP2D6*. Las variantes más frecuentes de *CYP2D6* en nuestra población son *CYP2D6*1A* (PV00126) (wild type), **3A* (PV00221)(2550delA)(rs35742686), **4* (PV00235)(1847G>A)(rs3892097), **5* (PV00259) (delección génica), **6A* (PV00198)(1708delT)(rs5030655), **41* (PV00239) (2989G>A)(rs28371725) y **1xN* (duplicación génica, multiplicación). Los genotipos principales incluyen *CYP2D6*1A/*1A* (50.3%), **1A/*2A* (0.1%), **1A/*3A* (2.9%), **1A/*4A* (15.8%), **1A/*5* (3.3%), **1A/*6A* (1.1%), **1A/*41* (8.7%), **3A/*1xN* (0.3%), **3A/*3A* (0.7%), **3A/*4A* (0.3%), **3A/*41* (0.4%), **3A/*6A* (<0.1%), **4A/*4A* (3.3%), **4A/*5* (1.5%), **4A/*6A* (<0.1%), **4A/*41* (2.6%), **5/*5* (<0.1%), **5/*6A* (<0.1%), **5/*41* (0.7%), **41/*41* (3.2%), **1A/*1xN* (5.3%), **3A/*1xN* (0.3%), **4A/*1xN* (0.5%), **5/*1xN* (<0.1%), y **41/*1xN* (0.5%), confiriendo la condición de metabolizador normal (NM)(51.90%), metabolizador intermedio (IM) (31.90%), metabolizador deficiente (PM)(11.00%) y metabolizador ultrarrápido (UM) (5.20%). Las puntuaciones basales de HDRS son similares entre los fenotipos de *CYP2D6*, excepto entre *CYP2D6*-NM y PM ($p < 0.03$) y entre *CYP2D6*-IM y PM ($p < 0.05$). Sin embargo, se encuentran diferencias significativas entre muchos genotipos de *CYP2D6*: **1A/*A* vs **1A/*5A* ($p < 0.02$) y **4A/*4A* ($p < 0.004$); **1A/*1xN* vs **1A/*5A* ($p < 0.009$); **1A/*3A* vs **1A/*5A* ($p < 0.004$) y **4A/*4A* ($p < 0.05$); **1A/*41* vs **1A/*4A* ($p < 0.05$), **1A/*5A* ($p < 0.003$) y **4A/*4A* ($p < 0.04$); **1A/*4A* vs **1A/*5A* ($p < 0.05$) y **4A/*4A* ($p < 0.05$); **1A/*5A* vs **4A/*41* ($p < 0.03$); **1A/*6A* vs **4A/*4A* ($p < 0.04$); **41/*41* vs **4A/*4A* ($p < 0.04$); y **4A/*41* vs **4A/*4A* ($p < 0.05$). Todos los genofenotipos de *CYP2D6* responden de manera similar al tratamiento; sin embargo, los mejores respondedores son *CYP2D6*-NM s ($p < 0.001$) e IM s ($p < 0.001$).

-Ansiedad

Los mecanismos patogénicos de la ansiedad en la demencia son desconocidos. *APOE-4* y alteraciones estructurales cerebrales contribuyen a la ansiedad en la EA. Las benzodiazepinas, que se prescriben comúnmente como ansiolíticos, pueden aumentar el deterioro cognitivo y la disfunción psicomotora. Más del 90% de las benzodiazepinas se metabolizan a través de las enzimas CYP. Alrededor del 70% de las benzodiazepinas son sustratos principales de *CYP3A4* (80%), *CYP2C19* (41%), *CYP3A5* (38%), *CYP2D6* (36%), *CYP2C9* (30%), *CYP1A2* (27%), *CYP2B6* (19%), *UGT1A4* (14%), *UGT2B15* (11%) y *UGT1A1*, *UGT1A3*, *UGT1A6*, *UGT1A10* y *UGT2B7* (8%); 10% son inhibidores de *CYP3A4* y *CYP2C9*; 8% son inductores de *CYP3A4*, y 5% son inductores de *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP7A1* y *ABCC2*. Más del 50% de las benzodiazepinas son transportadas por portadores de la familia CLCN y también por otros transportistas (*ABCB1*, 16%; *NQ1I2*, 9%; *ABCC2*, *KCNE1*, *KCNH2* y *SLCO1B1*, 5%). Entre los prototipos de benzodiazepinas, el Alprazolam es sustrato principal de *CYP3A4/5* y sustrato menor de *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* y *CYP2D6*; y el Diazepam es un sustrato importante de *CYP3A4/5* y UGTs, es un inhibidor débil de *CYP2C19*, *CYP3A4* y *UGT2B7*, y es transportado por *ABCB1*. Varios genes patogénicos (*BDNF*, *CNR1*, *GABRD*) y mecanísticos (*ACHE*, *BCHE*, *BDNF*, *CACNA1C*, *CHRM*s, *GABR*s, *TSPO*)

también están involucrados en los efectos farmacológicos del diazepam.

La ansiedad está presente en casi el 60% de los pacientes, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres ($p < 0.001$) (ansiedad leve: mujeres, 52.79%; hombres, 43.13%; $p < 0.001$; ansiedad moderada: mujeres, 15.05%; hombres, 7.47%; $p < 0.001$; ansiedad de severa: mujeres, 3.21%; hombres, 0.48%; $p < 0.001$). Ambos sexos responden de manera similar a los tratamientos polivalentes. Los farmagenes con impacto significativo en las puntuaciones HARS relacionadas con la ansiedad son: *APOE*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP4F2*, *MAOB*, *GSTP1*, *NAT2*, *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *SLC30A8*, *SLCO1B1*, *ADRA2A*, *ADRB2*, *BCHE*, *GABRA1*, *HMGCR*, *HTR2C*, *INFL3*, *MTHFR* y *OPRM1* (38.34% del grupo de genes Mylogy).

Aunque los genes con mayor relevancia en la farmacogenética de pacientes dementes con ansiedad y depresión, tratados con régimen polivalente, son *APOE* (por su influencia patogénica), *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19* (por metabolización de antidepresivos) y algunos fármacos antidemencia (donepezilo, galantamina, memantina) son sustratos principales), y *CYP3A4* y *CYP3A5* (que son determinantes en el metabolismo de las benzodiazepinas y también en el metabolismo de varios antidepresivos), el papel de algunos genes codificantes de enzimas de fase II (por ejemplo, *NAT2*) y genes que codifican proteínas transportadoras (por ejemplo, *ABCB1*) es sorprendente. *NAT2* y *ABCB1* son genes complejos que merecen especial consideración porque en los tratamientos polivalentes influyen en los fenotipos cognitivos, depresivos y ansiógenos.

NAT2 (N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)) (Nombres alternativos: Arilamida acetilasa 2; Arilamida acetilasa 2 (N-acetiltransferasa 2, inactivación de isomiazida); N-acetiltransferasa tipo 2; N-acetiltransferasa 2; Arilamina polimórfica N-acetiltransferasa. Símbolos alternativos: AAC2, ARY2, PNAT. OMIM: 612182. PharmGKB: PA18) se localiza en el *locus* 8p22 (Tamaño: 9.93 kb, 2 exones), donde una transcripción de 1322 pb da lugar a una proteína de 33.57 kDa (290 aa) de una familia de la arilamina N-acetiltransferasa que se expresa predominantemente en hígado e intestino.

Los alelos o haplotipos *NAT2* que poseen combinaciones de SNPs se segregan en grupos con SNPs característicos, ya sean solos o en combinación con otros. Los alelos o haplotipos y fenotipos de *NAT2* están representados por acetiladores rápidos (*NAT2*4*, *NAT2*11*, *NAT2*12*, *NAT2*13*) y acetiladores lentos (*NAT2*5*, *NAT2*6*, *NAT2*7*, *NAT2*12D*, *NAT2*14*). *NAT2*4* se considera el "tipo salvaje" o alelo/haplotipo de referencia sin SNPs. Representa el fenotipo de acetilación rápida (RA). La polimórfica arilamina N-acetiltransferasa 2 es responsable de la acetilación lenta o rápida de los fármacos de arilamina e hidracina y es capaz de bioactivar varios carcinógenos conocidos. Varias combinaciones de SNPs han sido identificadas como alelos *NAT2* o haplotipos. Diferentes combinaciones de estos SNP en la región codificante de *NAT2* dan como resultado proteínas con estabilidad, degradación y/o características cinéticas alteradas. Estos efectos de los SNP en las proteínas *NAT2* son la base de fenotipos acetiladores lentos, intermedios y rápidos. Los individuos homocigotos para los alelos acetiladores rápidos *NAT2* se clasifican como acetiladores rápidos, los individuos homocigotos para los alelos *NAT2* del acetilador lento se clasifican como acetiladores lentos, y los individuos que poseen un alelo *NAT2* rápido y uno lento se clasifican como acetiladores intermedios. En nuestra muestra, identificamos 63 genotipos diferentes cuyos fenotipos fueron: acetiladores rápidos (RA) (6.68%), acetiladores intermedios (IA) (52.27%) y acetiladores lentos (41.05%). Los RA muestran el mejor rendimiento mental en las puntuaciones MMSE y las peores puntuaciones HARS después del tratamiento; por el contrario, las SA son los que mejor responden a la ansiedad y la depresión. Existen diferencias significativas entre *NAT2*-RA B-HARS vs SA ($p < 0,05$) y entre *NAT2*-IA B-HARS vs SA.

ABCB1 (casete de unión ATP, subfamilia B (MDR/TAP), miembro 1) (Nombres alternativos: casete de unión a ATP, subfamilia B, miembro 1, *ABCB1*; Resistencia a la doxorrubicina; Casete de unión a ATP de *Homo sapiens*, subfamilia B (MDR/TAP), miembro 1 (*ABCB1*), ARNm; Sensibilidad a la colchicina; Resistencia a la

doxorubicina; Resistencia a múltiples fármacos 1; Proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos; Glicoproteína P1; P glicoproteína 1/resistencia a múltiples fármacos 1; P-glicoproteína 1; P-glicoproteína-1/resistencia a múltiples fármacos-1; P-gp. Símbolos alternativos: ABC20, CD243, CLCS, GP170, MDR1, NM_000927.1, P-GP, P-gp, PGY1. OMIM: 171050. PharmGKB: PA267) se localiza en el *locus* 7q21.12, con 29 exones (209.39 kb) (Estructura: P-glicoproteína con una secuencia Y-box 5'-CTGATTGG-3' en sus elementos cis-reguladores), y 12 transcripciones que codifican proteínas de la superfamilia de casetes de unión a ATP, subfamilia B (MDR/TAP) de diferentes tamaños (ABCB1-001: 141,48 kDa; 1280 aa. ABCB1-002: 5,89 kDa; 51 aa. ABCB1-003: 5,68 kDa; 48 aa. ABCB1-201: 2,52 kDa; 22 aa.) que se expresan en el tejido secretor epitelial de diferentes órganos (glándula suprarrenal, barrera hematoencefálica, cerebro, riñón, hígado, placenta, intestino delgado, útero y muchos otros tejidos). La proteína ABCB1 (P-glicoproteína-1/resistencia a múltiples fármacos-1; P-gp) (141,48 kDa; 1280 aa) es un transportador con unión a ATP y dos dominios transmembrana (2TM) (2 × 6 segmentos), actuando como una translocasa lipídica de amplia especificidad. Esta gran proteína transmembrana es una parte integral de la barrera hematoencefálica y funciona como una bomba de transporte de fármacos que transporta una variedad de fármacos desde el cerebro de vuelta a la sangre. Sus principales funciones incluyen las siguientes: transportador ABC, ATPasa de tráfico, bomba de flujo dependiente de energía responsable de la disminución de la acumulación de fármacos en células resistentes a múltiples fármacos; transporte de colesterol; mantenimiento de células madre/progenitoras neurales en un estado indiferenciado; marcador neural/progenitor.

ABCB1 tiene aproximadamente 116 sitios polimórficos en caucásicos y 127 en afroamericanos con una frecuencia alélica menor superior al 5%. Algunas de las variantes más estudiadas son *1236C>T*, *2677G>A/T* y *3435C>T* y el haplotipo más comúnmente estudiado involucra el *1236*, *2677* y *3435* (*TTT*) y tres SNPs intrónicos (intrón 9, intrón 13, intrón 14) llamados *ABCB1*13*.

Hay muchas otras variantes de *ABCB1* como *-129C>T* (5'-UTR), *61A>G* (Asn21Asp) y *1199G>A* (Ser400Asn) que se han estudiado *in vivo* e *in vitro*. Hasta la fecha, no existe un consenso claro sobre el impacto de ninguna de estas variantes en la disposición, respuesta o toxicidad a fármacos.

La variación genética en los genes transportadores afecta el metabolismo de los medicamentos, la penetrancia cerebral y la resistencia a fármacos. Las mutaciones en los transportadores ABC están asociadas con la patogénesis de la EA. *ABCB1* es probablemente el transportador de fármacos más importante en el SNC. Las variantes de *ABCB1* se asocian con 445 enfermedades, y 1230 fármacos están relacionados con *ABCB1* (478 sustratos, 618 inhibidores y 183 inductores).

Se han identificado alrededor de 1630 SNPs y más de 60 haplotipos. En la población ibérica (N=819; 398 mujeres; 421 hombres), se detectaron 37 haplotipos, entre los cuales los más frecuentes fueron CGC/TTT-1/2-IR (30.04%), CGC/CGC-1/1-HR (20.88%), TTT/TTT-2/2-LR (9.16%), TTT/cGT-2-LR (5.74%) y TTT/TGC-2-LR (3.54%). Estos haplotipos producen seis haplofenotipos diferentes: H1-HR (alta resistencia)(20.15%), H2-LR (baja resistencia)(14.53%), H1/1-HR (20.88%), H1/2-IR (resistencia intermedia), H2/2-LR (baja resistencia) y 11 haplotipos nuevos (Hx) con un fenotipo LR potencial (5.25%). Curiosamente, se encontraron diferencias significativas entre mujeres y hombres entre portadores H1/2-IR ($p < 0.05$) y H2/2-LR ($p < 0.005$). Alrededor del 12% de los machos albergan un haplofenotipo H2/2-LR (hembras: 6%); en contraste, el 33% de las mujeres son portadoras de un haplofenotipo H1/2-IR (hombres: 26%). A nivel mundial, los fenotipos *ABCB1* son 28.94% LR, 30.04% IR y 41.03% HR, con los hombres mostrando una menor frecuencia de fenotipos IR (26.37%) que las mujeres (33.92%) ($p < 0.05$).

En nuestra muestra, identificamos 35 genotipos principales cuyos fenotipos fueron los siguientes: 43.44% Alta Resistencia (HR), 28.40% Resistencia Intermedia (IR) y 2.16% Baja Resistencia. Los SNPs *ABCB1* exhiben una gran variabilidad con un impacto menor en la cognición y un efecto insignificante en respuesta al tratamiento. No se

encuentran diferencias entre los pacientes ABCB1-HR, ABCB1-IR y ABCB1-LR en los HARS y HDRS basales. Sin embargo, los pacientes con el fenotipo ABCB1-LR tienden a responder mejor al tratamiento ansiolítico que los pacientes con fenotipos ABCB1-HR e IR; en contra, los portadores de ABCB1-IR muestran una respuesta menos significativa a los tratamientos antidepresivos que los fenotipos HR o LR.

Perspectivas futuras

Lo primero que hay que tener en cuenta en el caso de la EA es que el proceso neurodegenerativo está minando el cerebro de la población en riesgo décadas antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Para ello, es esencial desarrollar biomarcadores genómicos y epigenéticos de alta precisión para identificar la población a riesgo en fases asintomáticas de la enfermedad. Un segundo aspecto fundamental es asumir que todos los tratamientos antidemencia desarrollados en los últimos 20 años han fracasado y que las nuevas líneas de investigación farmacológica deben buscar alternativas más efectivas basadas en nuevas moléculas antipatógenas capaces de interceptar el curso evolutivo de la enfermedad en etapas presintomáticas y tempranas de los síntomas de demencia. Finalmente, no es difícil verificar la polifarmacia necesaria para tratar las enfermedades concomitantes que afligen a los pacientes con demencia. En consecuencia, es imprescindible implementar programas para la personalización del tratamiento farmacológico con la aplicación práctica de la farmacogenética en la clínica diaria. Esto requiere educar a la comunidad médica y a la población. Asimismo, la industria farmacéutica debe reconocer que el coste del desarrollo farmacéutico sería menor con la implementación de la farmacogenética en el desarrollo de nuevos fármacos y en la caracterización farmacogenética de fármacos de uso común para optimizar su eficacia y reducir su toxicidad y un elevado número de interacciones farmacológicas evitables.

Los trastornos del estado de ánimo en la EA son causados por múltiples factores endógenos y exógenos, con diferencias sustanciales relacionadas con el sexo. Las características clínicas de la ansiedad y la depresión en el contexto de la demencia difieren mucho de los fenotipos genuinos de ansiedad y depresión a edades más tempranas en la vida. La percepción de la discapacidad es su principal inductor en las fases iniciales del deterioro cognitivo en pacientes sin perfil premórbido.

Los principales determinantes del resultado farmacológico en la EA incluyen edad, sexo, raza, estado nutricional, propiedades del fármaco (química, categoría farmacéutica, propiedades biofarmacéuticas, fuente del fármaco: sintético, natural), vía de administración, dosis, farmacocinética, farmacodinámica, objetivo(s) del fármaco, estadio de la enfermedad, tratamientos concomitantes, tasa de cumplimiento, farmacogenómica y farmacoepigenómica.

Aunque los trastornos del estado de ánimo parecen ser un componente intrínseco del fenotipo conductual de la EA, la mejoría observada tanto en la ansiedad como en la depresión no puede atribuirse exclusivamente al tratamiento psicotrópico (<40%), sino también a la intervención multifactorial, que cubre problemas concomitantes que están presentes en más del 60% de los pacientes que reproducen de manera adecuada la realidad clínica diaria.

Los estudios más recientes sobre la genómica del Alzheimer demuestran claramente una acumulación de genes defectuosos asociados con el fenotipo EA. Esto mismo parece ser evidente cuando se analiza la variación genética de farmagenes. De estas observaciones recientes, surge una regla de oro en la medicina genómica: cuanto mayor es el número de genes defectuosos en nuestro genoma, más temprano es el inicio de la enfermedad, más rápido es el curso clínico y más pobre es la respuesta terapéutica a los medicamentos convencionales; y cuantas menos variantes defectuosas en nuestro genoma, más tarde es el inicio de la enfermedad, más lento su curso clínico y mejor la respuesta al tratamiento.

Hay más de 300 fármacos para el SNC de uso común, de los cuales los fármacos contra la demencia representan el 1-2%, los antidepresivos el 20.53%, los ansiolíticos el 11.40% y los hipnóticos y sedantes el 21.17%. Los antidepresivos y ansiolíticos prescritos con mayor frecuencia son sustratos principales (CYP3A4, 71%; CYP3A5, 37%; CYP2D6, 60%; CYP2C19, 45%; CYP1A2, 44%), inhibidores (CYP3A4, 22%; CYP2D6, 23%; CYP2C19, 20%; CYP1A2, 17%; CYP2C9, 15%) o inductores (CYP2C9, 9%; CYP2D6, 7%; CYP3A4, 5%; CYP1A2, 4.5%; CYP2A6, 4.5%; CYP2B6, 3.7%) de enzimas codificadas por genes metabólicos. ABCB1 (29%), SLCA1 (20%), SLC6A4 (20%), CLCN (15%), SLC6A3 (12%) y SLC6A2 (11%) son los principales transportadores del 90% de los fármacos psicotrópicos.

En las terapias polivalentes todas estas condiciones farmacogenéticas deben tenerse en cuenta para optimizar el uso de psicofármacos, particularmente en pacientes sometidos a tratamientos crónicos con diferentes categorías de fármacos.

Parece que la mayoría de los farmagenes, cuando se analizan de forma aislada, tienen un impacto modesto en el resultado de las terapias multipropósito. Este no es el caso cuando se trata de tratamientos específicos con ciertos antidepresivos, ansiolíticos u otros psicofármacos con un perfil farmacogenético definido, en cuyo caso es esencial la selección personalizada del fármaco y la dosis adecuada para cada paciente. Además, el grupo trigénico integrado por las variantes *CYP2D6-CYP2C9-CYP2C19*, que produce 134 genotipos y 33 fenotipos, muestra que solo alrededor del 20% de los pacientes son NM. Esto significa que por ensayo y error, la posibilidad de una prescripción incorrecta es superior al 60±10% en la mayoría de los casos. Por lo tanto, un buen estudio farmacogenético no puede basarse exclusivamente en el análisis de un solo farmagen, con pocas excepciones (como *APOE* en EA). Cuantos más genes se analicen, mejores serán los resultados obtenidos en el proceso de personalización del tratamiento farmacológico. En este sentido, es urgente desarrollar sistemas bioinformáticos inteligentes que permitan al médico visualizar automáticamente la mejor prescripción posible en función del perfil farmacogenético de cada paciente.

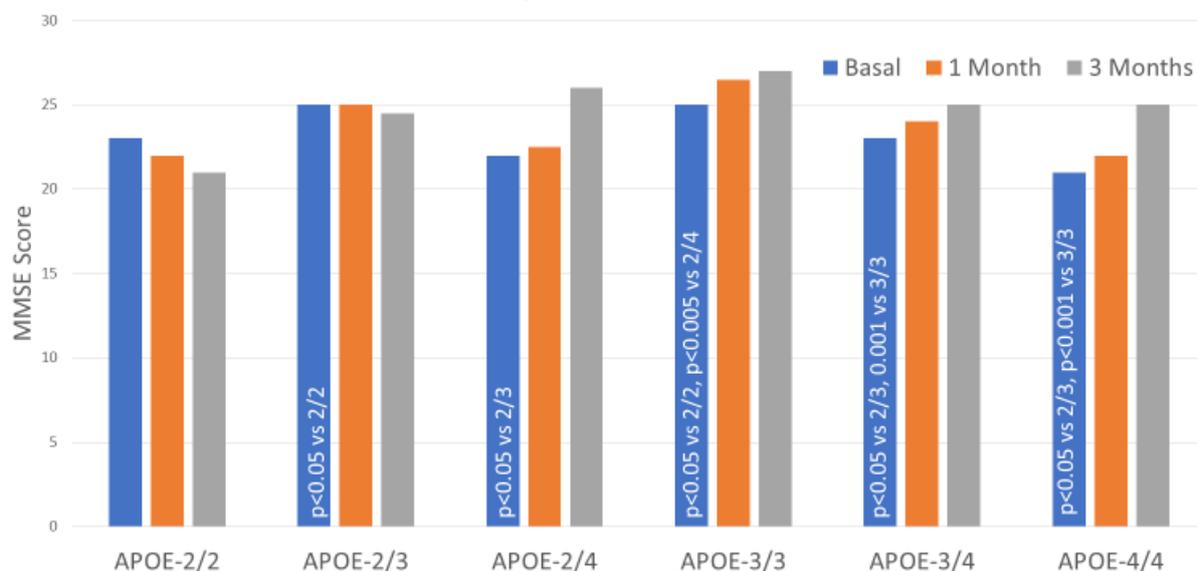
Resumen ejecutivo

1. La ansiedad y la depresión son trastornos mentales que acompañan a la disfunción cognitiva en más del 70% de los casos de demencia.
2. El tratamiento de la ansiedad y la depresión se solapa con el tratamiento con medicamentos contra la demencia y otros medicamentos para tratar enfermedades concomitantes, con el consiguiente aumento de interacciones farmacológicas y efectos adversos.
3. Las estrategias terapéuticas polivalentes son eficaces para mejorar el estado emocional de los pacientes (>80%), mientras que la mejora cognitiva es muy modesta o insignificante.
4. Diversas condiciones médicas y fenotipos clínicos influyen en el grado de ansiedad y depresión, y modifican la respuesta terapéutica a los fármacos convencionales.
5. La respuesta terapéutica genérica y los perfiles fenotípicos difieren significativamente entre hombres y mujeres, pero los perfiles genotípicos son similares en ambos sexos, con excepciones en ciertos genes.
6. En la EA hay una acumulación de variantes genéticas patogénicas en más del 50% de los pacientes: *A2M* (54.38%), *ECA* (78.94%), *BIN1* (57.89%), *CLU* (63.15%), *CPZ* (63.15%), *LHFPL6* (52.63%), *MS4A4E* (50.87%), *MS4A6A* (63.15%), *PICALM* (54.38%), *PRNP* (80.70%) y *PSEN1* (77.19%).
7. Tomando como referencia un grupo selecto de 60 farmagenes, se observa una acumulación de variantes defectuosas, con un impacto en la respuesta

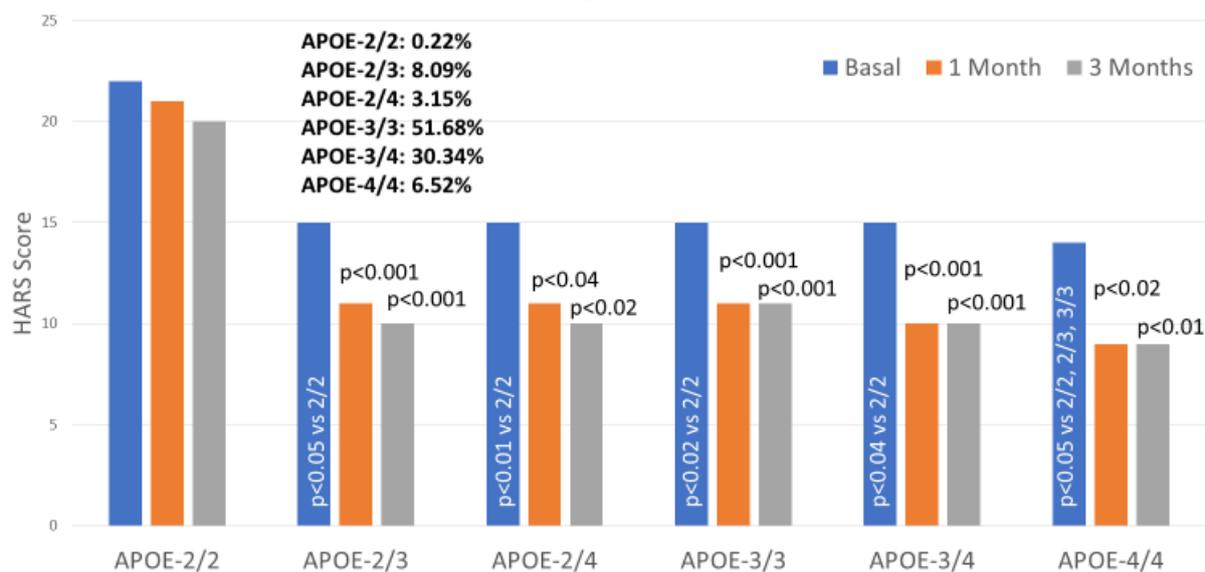
al fármaco, en el 60-80% de los pacientes. La mayor concentración de genofenotipos disfuncionales se detecta alrededor de 30-35 genes con una frecuencia poblacional del 10-15%.

8. Existe una enorme variabilidad en la influencia que los genes que constituyen la maquinaria farmacogenética (genes patogénicos, mecanísticos, metabólicos, transportadores, pleiotrópicos) ejercen sobre la respuesta terapéutica a los fármacos convencionales para el tratamiento del deterioro cognitivo, la depresión y la ansiedad.
9. Ningún gen en particular ejerce un efecto dramático en la respuesta emocional cuando el tratamiento con diferentes fármacos se personaliza en función del perfil farmacogenético de cada paciente. Por otro lado, cuando la implementación del tratamiento se basa únicamente en criterios clínicos, el margen de error es superior al 30%.
10. Genes con influencia farmacogenética en la depresión: *APOE, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, COMT, MAOB, CHAT, GSTP1, SLC30A8, SLC01B1, ADRB2, BCHE, GABRA1, HMGCR, HTR2C, IFNL3, NBEA, UGT1A1, ABCB1, SLC6A2, SLC6A3* y *SLC6A4*.
11. Genes con influencia farmacogenética en la ansiedad: *APOE, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP4F2, MAOB, GSTP1, NAT2, ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLC30A8, SLC01B1, ADRA2A, ADRB2, BCHE, GABRA1, HMGCR, HTR2C, INFL3, MTHFR* y *OPRM1*.
12. Cualquier conglomerado genético que busque evaluar la farmacogenética de un tratamiento polivalente debe incluir genes que codifiquen enzimas de las cuales los fármacos son sustratos principales y genes cuyos productos son inhibidos o inducidos por los fármacos que componen el régimen terapéutico multipropósito.

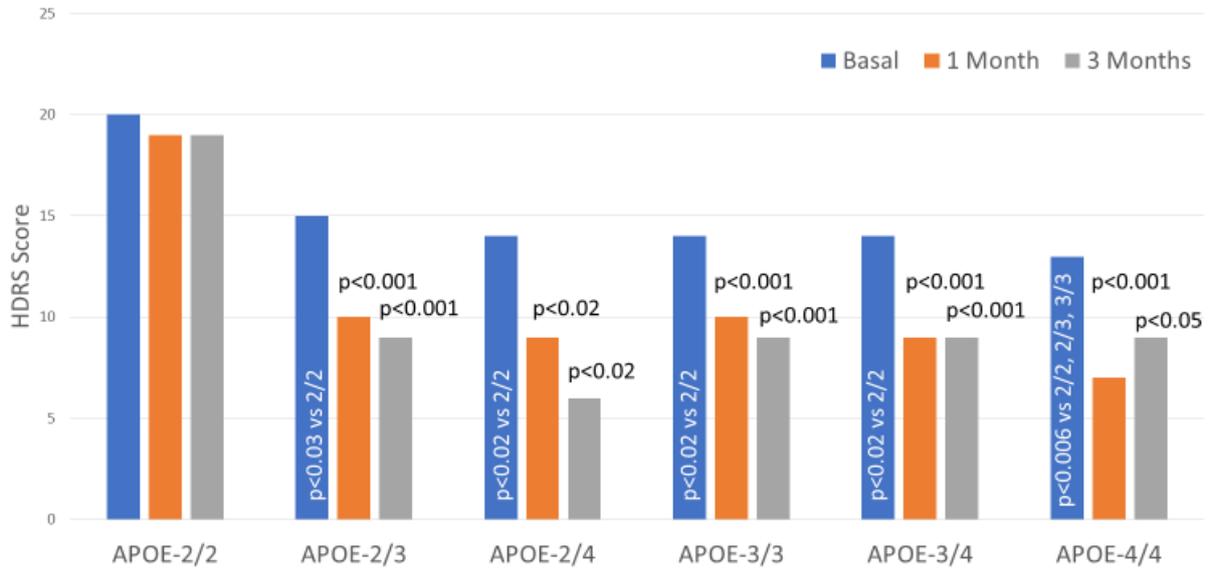
APOE-Related Cognition in Alzheimer's Disease



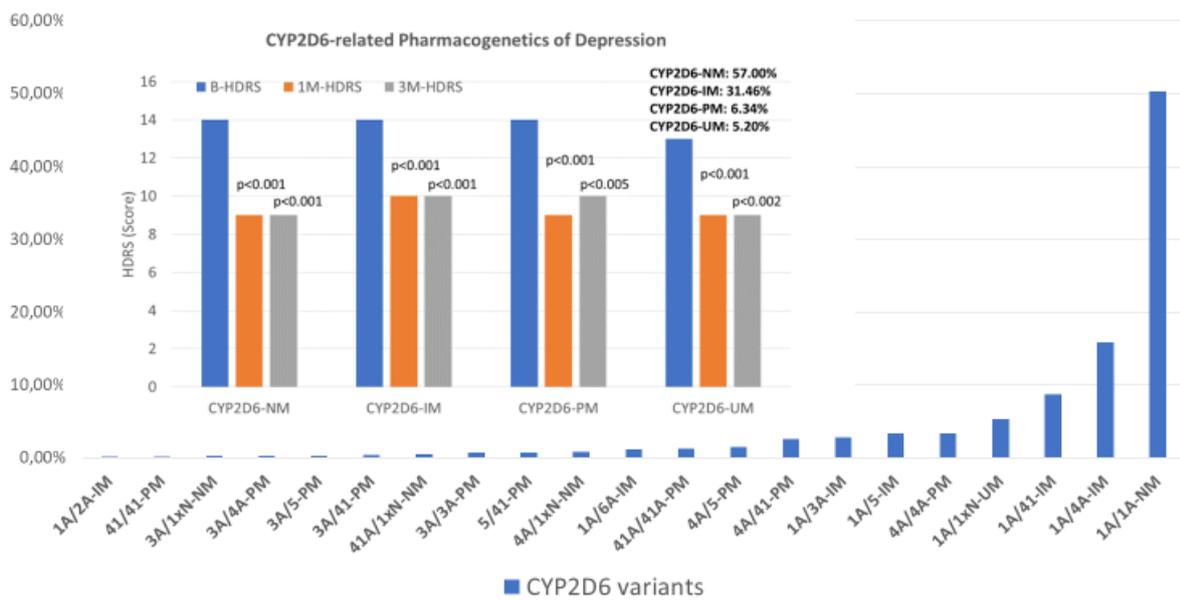
APOE-Related Anxiety in Alzheimer's Disease



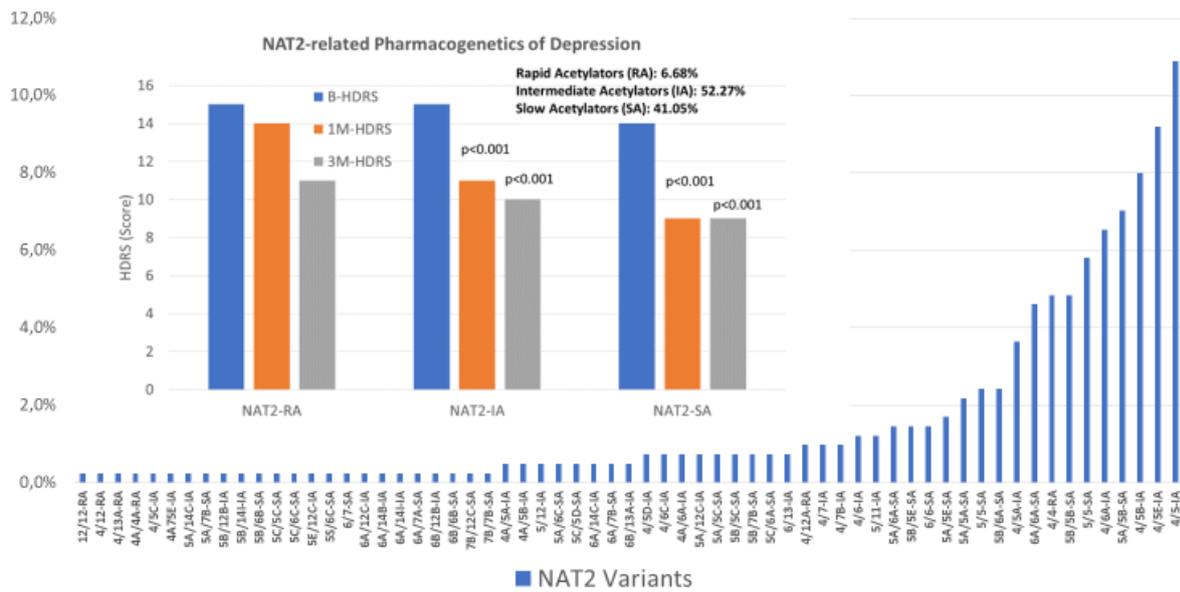
APOE-Related Depression in Alzheimer's Disease



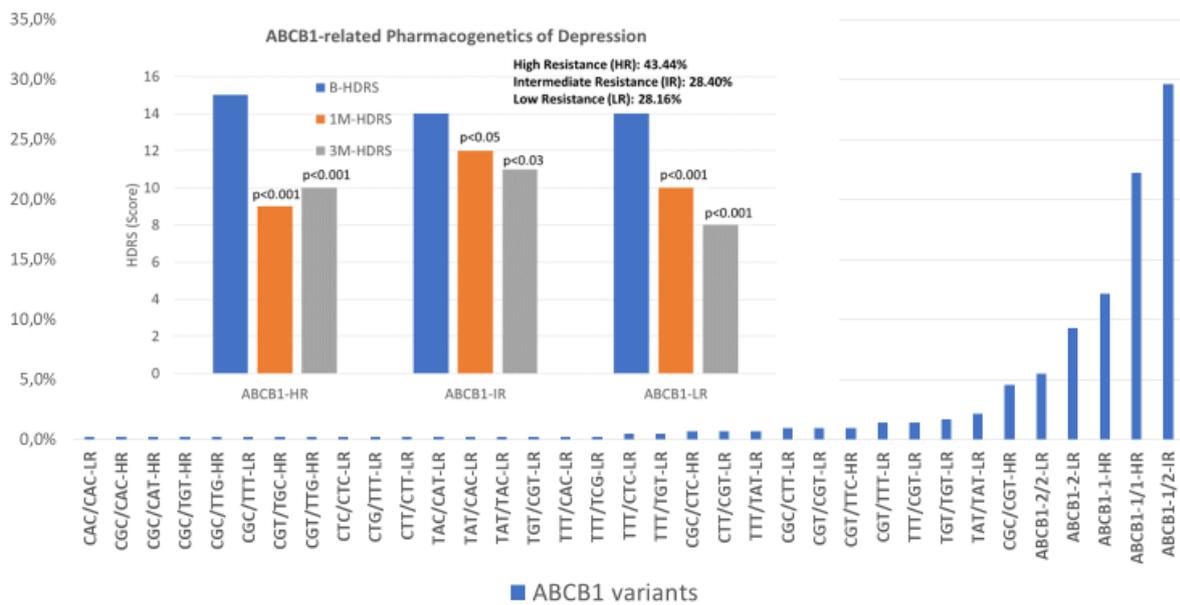
Frequency of major CYP2D6 Variants in AD with Depression



Frequency of major NAT2 Variants in AD with Depression



Frequency of major ABCB1 Variants in AD with Depression



Referencias seleccionadas

Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(5):407-442.

Cacabelos R, Cacabelos P, Torrellas C, et al. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: novel therapeutic strategies for drug development. *Methods Mol. Biol*. 2014;1175:323-556.

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.

Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, et al. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for PharmacoEpiGenetics. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1249.

Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos P, et al. Pharmacogenomics of Alzheimer's Disease: Genetic determinants of phenotypic variation and therapeutic outcome. *J Genomic Med Pharmacogenomics*. 2016;1:151-209.

Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of Pathogenic and Metabolic Genes on the Pharmacogenetics of Mood Disorders in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2021;14(4):366.

Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, et al. Pharmacoeepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, Toxicoeepigenetics, and Nutriepigenetics. In: Cacabelos R, editor. *Pharmacoeepigenetics*. Oxford (UK): Academic Press/Elsevier; 2019. p. 191-424.

Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Martínez-Bouza R, et al. Future trends in the pharmacogenomics of brain disorders and dementia: Influence of APOE and CYP2D6 variants. *Pharmaceuticals*. 2010;3:3040-3100.

Cacabelos R, Goldgaber D, Vostrov A, et al. APOE-TOMM40 in the Pharmacogenomics of dementia. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2014;5:135.

Cacabelos R, López-Muñoz F. The ABCB1 transporter in Alzheimer's disease. *Clin Exp Pharmacol*. 2014;4:2.

Cacabelos R, Martínez R, Fernández-Novoa L, et al. Genomics of dementia: APOE- and CYP2D6-related pharmacogenetics. *Intern J Alzheimer Dis*. 2012(1): 518901.

Cacabelos R, Meyyazhagan A, Carril JC, et al. Pharmacogenetics of vascular risk factors in Alzheimer's disease. *J Pers Med*. 2018;8(1):3.

Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, et al. Pharmacogenomics of Alzheimer's Disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. *Meth Mol Biol*. 2022;2547:275-387.

Cacabelos R, Torrellas C, Tejjido O, et al. Pharmacogenetic considerations in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2016;17(9):1041-1074.

Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiat Dis Treat*. 2007;3:303-333.

Cacabelos R. Have there been improvements in Alzheimer's disease drug discovery over the past 5 years? *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(6):523-538.

Cacabelos R. Molecular pathology and pharmacogenomics in Alzheimer's disease: polygenic-related effects of multifactorial treatments on cognition, anxiety and depression. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2007;29:1-91.

Cacabelos R. Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(8):673-701.

Cacabelos R. Pharmacogenomic of drugs used to treat brain disorders. *Expert Rev Prec Med Drug Develop.* 2020;5(3):181-234.

Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol.* 2008;448:213-357.

Cacabelos R. Pharmacogenomics of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurosci Lett.* 2020;726:133807.

Cacabelos R. Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):E3059.

Cacabelos R. Pleiotropy and promiscuity in pharmacogenomics for the treatment of Alzheimer's disease and related risk factors. *Future Neurol.* 2018;10.2217/fnl-2017.

Cacabelos R. Population-level pharmacogenomics for precision drug development in dementia. *Expert Rev Prec Medicine Drug Develop.* 2018;3:163-188.

Cacabelos R. Trial-and-Error versus Personalized Treatment in Depression: The Power of Pharmacogenomics. *J Psychiatry Depress Anxiety.* 2016;2:004.

Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery? *Expert Opinion on Drug Discovery.* 2022;17(4):309-323.

Cacabelos R. *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics.* Corunna (Spain): EuroEspes Publishing; 2012.

Mylogy [Internet]. Available from: www.mylogygenomics.com

Torrellas C, Carril JC, Cacabelos R. Optimization of antidepressant use with pharmacogenetic strategies. *Cur Genomics.* 2017;18:442-449.

Productos naturales bioactivos como reguladores epigenéticos en el tratamiento de Trastornos Neurodegenerativos

Olaia Martínez-Iglesias, Vinograd Naidoo, Iván Carrera, Lola Corzo, Ramón Cacabelos

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

Introducción

Los Desórdenes Neurodegenerativos (NDDs) son uno de los principales problemas de salud en los países occidentales. La Enfermedad de Alzheimer (AD) y la Enfermedad de Parkinson (PD) son los dos Desórdenes Neurodegenerativos más frecuentes. La AD es una enfermedad progresiva que causa la pérdida irreversible de memoria y de la función cognitiva. Los signos patológicos principales de la AD es la formación de placas neuríticas y de ovillos neurofibrilares intracelulares causados por la acumulación del péptido beta-amiloide y la proteína tau hiperfosforilada. La PD es el segundo desorden neurodegenerativo más frecuente y es una enfermedad multifactorial que incluye factores genéticos, ambientales, cerebrovasculares y epigenéticos. La disfunción motora observada en los pacientes con PD es causada por la progresiva pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta y la formación y acumulación de inclusiones intracelulares de alfa sinucleína (cuerpos de Lewy).

La epigenética estudia los mecanismos por los que se altera la expresión génica sin modificar la secuencia de ADN y de este modo conecta el genoma con el entorno. La acumulación de diversas modificaciones epigenéticas a lo largo de la vida del individuo pueden conducir al desarrollo de diferentes NDDs. Los mecanismos epigenéticos principales son la metilación del ADN, las modificaciones de histonas (remodelación de la cromatina) y los RNAs no codificantes.

Las plantas medicinales se han empleado con fines terapéuticos desde la Antigüedad. Diversos estudios han mostrado cómo diferentes compuestos nutricionales y bioproductos modulan la maquinaria epigenética. En esta revisión se resumen los efectos epigenéticos que presentan distintos compuestos naturales de origen vegetal y animal y su potencial acción anti-neurodegenerativa.

La epigenética en desórdenes neurodegenerativos

Distintos mecanismos neurofisiológicos como la memoria, el aprendizaje y la coordinación motora están regulados de manera epigenética. Alteraciones en la maquinaria epigenética aumentan el riesgo de desarrollar distintos NDDs (Figura 1). La metilación global del ADN se encuentra disminuida en la sangre de pacientes con AD y PD (1,2). Además, existe una clara relación entre la metilación de determinados genes y los procesos neurodegenerativos. Por otro lado, modificaciones de histonas como la acetilación o metilación contribuyen al desarrollo y/o progresión de NDDs. Un correcto balance entre las enzimas HAT (acetiltransferasas de histonas) y HDAC (deacetilasas de histonas) es esencial para el correcto mantenimiento de la homeostasis cerebral. Un aumento de la acetilación de histonas se vincula con el desarrollo de la AD y recientemente se ha descrito que el tratamiento con inhibidores de HDACs tiene propiedades neuroprotectoras mejorando la memoria y la disfunción sináptica. Las enzimas HMT (metiltransferasa de histonas) y HMD (desmetilasas de histonas) son una nueva diana para el tratamiento o prevención de NDDs.

Los microRNAs son pequeñas moléculas de ARN que regulan la expresión de distintos genes, muchos de ellos importantes en distintos NDDs. Dado que los miRNAs pueden ser detectados en distintos biofluidos (suero, plasma, etc) suponen una fuente de biomarcadores diagnóstico de NDDs como la AD y el PD. Estos biomarcadores pueden ser usados tanto para la detección precoz de estas patologías como para el seguimiento de la evolución y la monitorización de la respuesta a los tratamientos pautados.

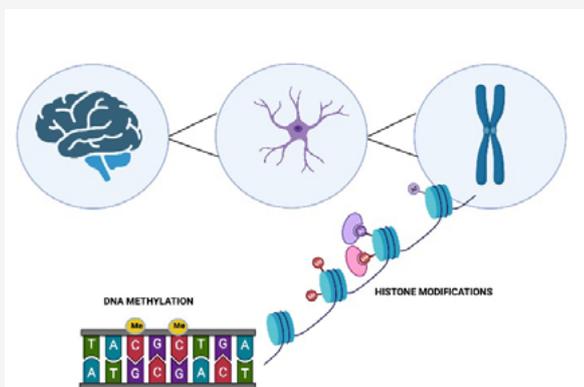


Fig. 1. Epigenética de los Desórdenes del Sistema Nervioso. Principales mecanismos de regulación epigenética.

Tratamiento de desórdenes neurodegenerativos con bioproductos epinutracéuticos

Una de las características principales de los mecanismos epigenéticos es su carácter reversible. Por ello, las drogas epigenéticas son una herramienta para el tratamiento de enfermedades complejas, incluyendo los NDDs. Los productos epinutracéuticos son bioproductos con efectos epigenéticos que presentan menos problemas de toxicidad que las epidrogas químicas convencionales. Además, los suplementos nutricionales muestran importantes efectos biológicos, algunos de los cuales son de carácter epigenético y regulan la expresión génica.

Vitaminas

El tratamiento con Vitamina B proporciona importantes beneficios en el cerebro. El déficit de Vitamina B₁₂ está relacionado con problemas neurológicos, déficit cognitivo

y AD. El tratamiento con esta vitamina restaura los patrones de metilación (3) y es un buen suplemento en el tratamiento de NDDs. Por otro lado, el tratamiento con ácido fólico de mujeres embarazadas protege frente a defectos en la formación del tubo neural. El déficit de ácido fólico se relaciona con el ictus, la AD y la PD y la ingesta de ácido fólico se relaciona con un menor riesgo de la AD, mientras que el déficit se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia. El ácido fólico es necesario para la formación de S-adenosilmetionina (SAM), un donante necesario en las reacciones de metilación del ADN (Figura 2). Resultados recientes muestran que la ingesta de ácido fólico contribuye a mejorar los niveles de metilación global del ADN en pacientes con NDDs (3).

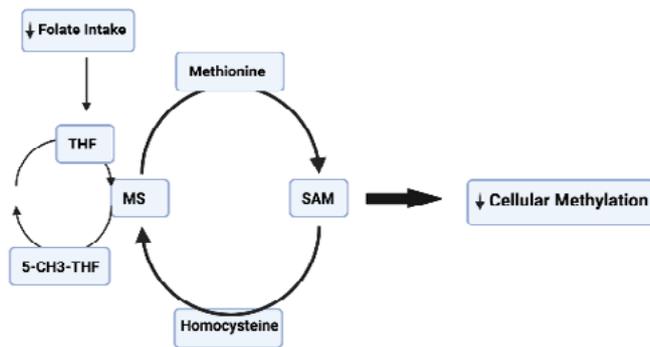


Fig. 2. La ingesta de folato regula el ciclo de metilación del ADN. 5-ch3-thf, 5-metiltetrahydrofolato; MS, metionina sintasa; SAM, S-adenosil metionina; THF, tetrahydrofolato

Las Vitaminas A, C y E presentan fuertes propiedades antioxidantes. El daño oxidativo hace que el DNA sea un mal sustrato para las enzimas DNA metiltransferasas (DNMTs), provocando de este modo un estado de hipometilación global. La oxidación también provoca un cambio en el balance de la acetilación de histonas. Diversos NDDs están relacionados con el estrés oxidativo. Las Vitaminas E, C y A presentan importantes acciones antioxidantes en el cerebro. Además, el ácido retinoico altera los niveles de S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteína y se ha descrito que el déficit de ácido retinoico disminuye la metilación del ADN.

Curcumina

La curcumina es un compuesto fenólico obtenido de la planta *Curcuma*. La curcumina presenta potentes efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antitumorales y es un potente regulador del epigenoma. Esta regulación epigenética incluye la inhibición de la expresión de DNMTs y la regulación de la metilación, acetilación, ubiquitinización y fosforilación de histonas (Figura 3). También regula la expresión de distintos miRNAs (Figura 3). El tratamiento con Curcumina inhibe la actividad HAT y HDAC en AD.

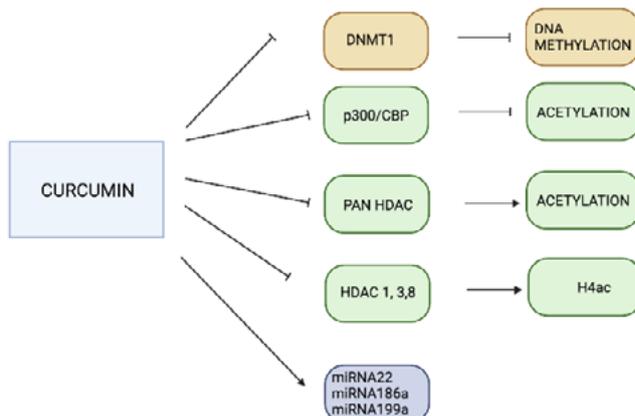


Fig. 3. Efectos epigenéticos de la Curcumina.

Resveratrol

El Resveratrol es un compuesto fenólico que se encuentra en una gran variedad de plantas incluyendo verduras, frutos rojos, granos, raíces, semillas, té y uvas. Presenta importantes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, lo que le confiere un gran potencial terapéutico en enfermedades oncológicas y del Sistema Nervioso. El Resveratrol y sus derivados actúan como activadores de la histona deacetilasa Sirtuina (SIRT) en modelos animales de neurodegeneración.

Recientemente se ha descrito que la actividad de la enzima Sirtuina es un nuevo biomarcador para el diagnóstico de NDDs (2). Además, regula la metilación del ADN y la expresión de distintos miRNAs que a su vez regulan la expresión de BDNF, la hiperfosforilación de Tau, procesos neuroinflamatorios, la expresión de alfa sinucleína, la apoptosis, la acumulación de beta amiloide y la actividad de BACE1 (Figura 4). Una revisión reciente muestra que el tratamiento con Resveratrol retrasa el deterioro cognitivo de pacientes con AD.

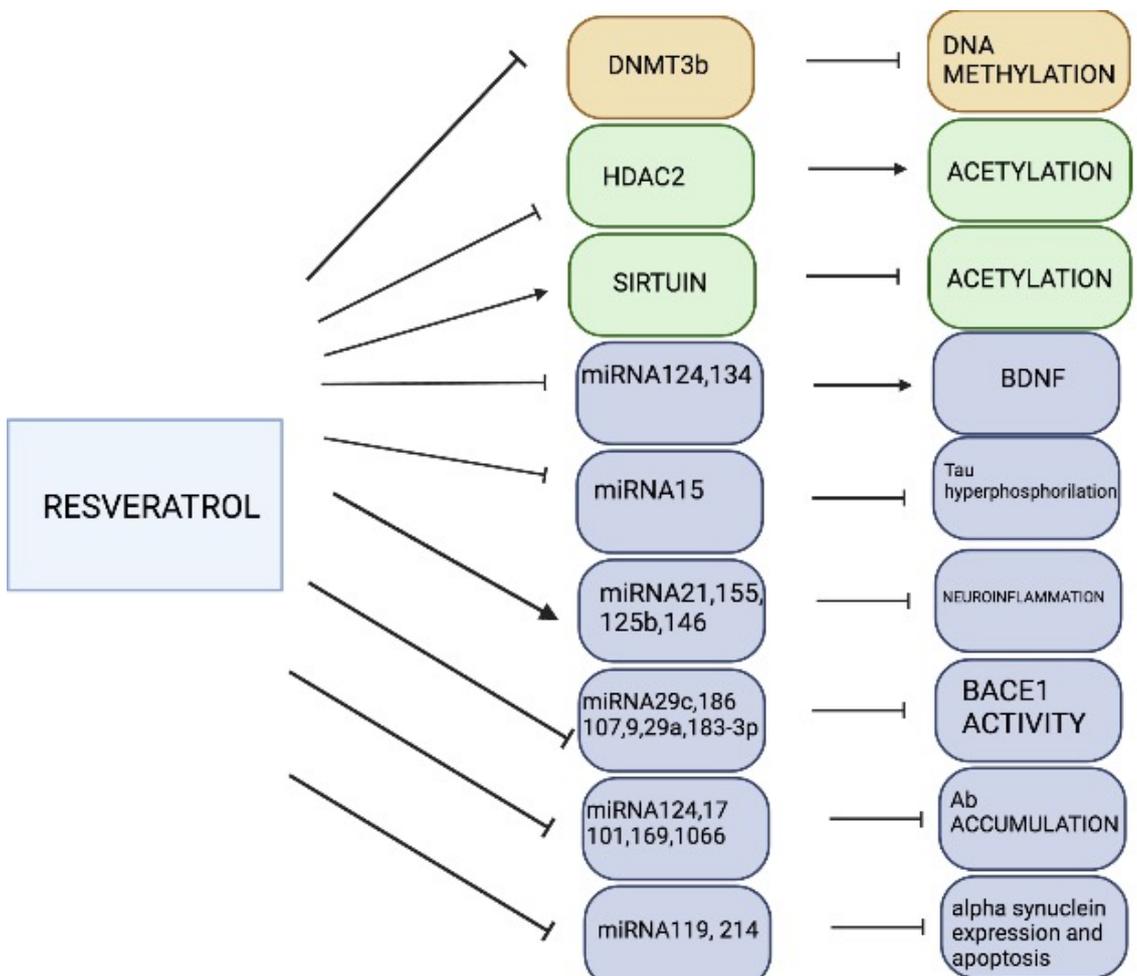


Fig. 4. Efectos epigenéticos del Resveratrol.

Epigallocatecina-4- gallato (EGCG)

EGCG es el polifenol principal del té verde. EGCG es un inhibidor de DNMTs y se está investigando en ensayos clínicos de Fase II y III para testar su eficacia en la prevención de la agregación de beta amiloide en AD (ClinicalTrials.gov Identificador: NTC00951834). Además, el tratamiento con EGCG inhibe la expresión y actividad de HDACs facilitando la degradación de beta amiloide y mejorando el rendimiento cognitivo en modelos murinos.

AtreMorine

E-PodoFavalin-15999 (AtreMorine) es un novedoso extracto biofarmacéutico obtenido a partir de componentes estructurales de la planta *Vicia faba L.* mediante un proceso biotecnológico no desnaturalizante. Esta planta es rica en 3,4-dihidroxifenil-L-alanina (L-DOPA), el precursor de la dopamina y que es ampliamente usado en el tratamiento de PD.

Estudios preclínicos con AtreMorine usando un modelo celular de PD mostró que AtreMorine mostraba un potente efecto neuroprotector (4-6). En pacientes, el tratamiento con AtreMorine aumenta los niveles de catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), regula las hormonas pituitarias (hormona adrenocorticotrópica, hormona de crecimiento, prolactina, hormona luteinizante y hormona estimuladora de folículos) y las hormonas periféricas (cortisol, testosterona y estrógeno) (6). Además, el tratamiento con AtreMorine aumenta los niveles de metilación global del ADN en NDDs como la AD y el PD (7). El tratamiento con AtreMorine aumenta los niveles de expresión de la DNA metiltransferasa DNMT3a y disminuye la expresión de la deacetilasa de histonas HDAC3 (7). Inhibidores de distintas HDACs han sido propuestos como tratamientos para distintos NDDs. Recientemente se ha descrito que existe una asociación entre los efectos de AtreMorine y los distintos geno-fenotipos farmacogenéticos (7).

Nosustrofina

Nosustrofina es un novedoso bioproducto obtenido a partir del cerebro de cerdos jóvenes mediante procesos no desnaturalizantes. La composición nutricional incluye glutamato y aspartato, vitaminas B₂, B₃, D₃ y E, calcio, hierro, magnesio, zinc, norepinefrina, dopamina, serotonina, BDNF, el receptor neurotrófico tirosina quinasa tipo 3 (NTRK3/TrkC) y el neuropeptido Y, entre otros (8). El tratamiento con Nosustrofina regula la expresión de distintos genes asociados con la AD. Además, Nosustrofina también modula la metilación del ADN y la actividad y/o expresión de Sirtuina y HDAC (8,9). El análisis mediante espectroscopía de masas de la composición proteica de Nosustrofina mostró la presencia de las proteínas adenosilhomocisteinasa (AHCY), una enzima implicada en la metilación del ADN, y la Nicotinamida ribosiltransferasa (NAMPT), que produce el precursor NAD⁺, aumentando así la actividad de SIRT1 (Figura 5).



Fig. 5. Mecanismos epigenéticos de acción de la Nosustrofina.

Discusión y conclusiones

Una nutrición apropiada, así como la ingesta de suplementos nutricionales mejoran la salud del cerebro y son una parte crítica del tratamiento efectivo de pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad, AD o PD. Las intervenciones nutricionales basadas en bioproductos naturales han demostrado su eficacia en diversos modelos animales, así como en pacientes con NDDs. Las epidrogas ofrecen un gran potencial en el tratamiento de NDDs. Gran parte de estos bioproductos son obtenidos mediante procedimientos no desnaturalizantes, lo que permite conservar su actividad epigenética. Además, a diferencia de lo que ocurre con las epidrogas sintéticas, los epinutracéuticos son compuestos complejos con influencia sobre más de un mecanismo epigenético (por ej., HDACs, DNMTs y miRNAs). En los últimos años ha surgido el concepto de epidrogas multi-diana sugiriendo que la combinación de distintas epidrogas podría incrementar el efecto terapéutico. Los epinutraceuticos como curcumina, AtreMoline o Nosustrofina, entre otros, son epidrogas multi-diana ya que actúan sobre distintos mecanismos epigenéticos. Un gran problema de las epidrogas sintéticas es su elevada toxicidad y los efectos secundarios de su administración. Los bioproductos epigenéticos presentan menos o ningún efecto secundario adverso.

Bibliografía

1. Martínez-Iglesias O., Carrera I., Carril J.C., Fernández-Novoa L., Cacabelos N., Cacabelos R. DNA methylation in neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Int J Mol Sci* 2020, 21.
2. Martínez-Iglesias O., Naidoo V., Cacabelos N., Cacabelos R. Epigenetic Biomarkers as Diagnostic Tools for Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 13.
3. Martínez-Iglesias O., Naidoo V., Corzo L., Pego R., Seoane S., Rodríguez S., Alcaraz M., Muñoz A., Cacabelos N., Cacabelos R. DNA methylation as a biomarker for monitoring disease outcome in patients with hypovitaminosis and neurological disorders. *Genes* 2023, 14, 365.
4. Romero A., González-lafuente L., Farré-Alins V., Ramos E., Cacabelos R., Egea J. Neuroprotective effects of E-PodoFavalin-15999 (Atremoline®). *CNS Neurosci Ther* 2017, 23, 450-452.
5. Carrera I., Fernández-Novoa L., Sampedro C., Cacabelos R. Neuroprotective Effect of Atremoline in an Experimental Model of Parkinson's Disease. *Curr Pharm Des* 2017, 23, 2673-2684.
6. Cacabelos R., Fernández-Novoa L., Romero A. et al. E-PodoFavalin-15999 (Atremoline®)-induced neurotransmitter and hormonal response in Parkinson's Disease. *J Explor Res Pharmacol* 2016, 1, 1-12.
7. Martínez-Iglesias O., Naidoo V., Carril J.C., Carrera I., Corzo L., Alejo R., Cacabelos N., Cacabelos R. AtreMoline treatment regulates DNA methylation in Neurodegenerative Disorders: epigenetic and pharmacogenetic studies. *Curr Pharmacogenomics & pers Med* 2020, 17, 159-171.
8. Martínez-Iglesias O., Naidoo V., Carrera I., Corzo L., Cacabelos R. Bosustrophine: an epinutraceutical bioproduct with effects on DNA methylation, Histone acetylation and Sirtuin expression in Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2447.
9. Martínez-Iglesias O., Naidoo V., Carrera I., Corzo L., Cacabelos R. Natural bioactive products as epigenetic modulators for treating neurodegenerative disorders. *Pharmaceutics* 2023, 16, 216.



10 BREVIALIA

Las bacterias desafían dogmas de la biología clásica

.....

Algunas bacterias tienen una forma extraña de empaquetar cromosomas y regular la expresión génica: usan proteínas que no se creía que existieran en las bacterias en absoluto. Los investigadores informan que las proteínas llamadas histonas parecen recubrir regiones del cromosoma bacteriano en dos especies. Esta es una marcada diferencia con la función de las histonas en eucariotas (que incluye animales, plantas y hongos), en los que las proteínas forman un carrete para que el ADN se enrolle. Los investigadores examinaron miles de genomas bacterianos y encontraron proteínas similares a histonas en aproximadamente el 2%. Por ahora, no está claro qué podrían estar haciendo las histonas y cómo su inusual modo de acción podría ayudar a las bacterias a sobrevivir.

Las histonas son los principales constituyentes de la cromatina en eucariotas y la mayoría de las arqueas, mientras que las bacterias generalmente dependen de un conjunto ortogonal de proteínas para organizar sus cromosomas. Sin embargo, varios genomas bacterianos codifican proteínas con supuestos

dominios de pliegue de histonas. Se desconoce si estas proteínas son estructural y funcionalmente equivalentes a las histonas arqueales y eucariotas. **Hocher et al** demuestran que las histonas son esenciales y son componentes principales de la cromatina en las bacterias *Bdellovibrio bacteriovorus* y *Leptospira interrogans*. Los patrones de evolución de la secuencia sugieren papeles importantes en varios clados bacterianos adicionales. El análisis estructural del dímero de histona B. bacteriovorus (Bd0055) muestra que la topología del pliegue de histonas se conserva entre bacterias, arqueas y eucariotas. Sin embargo, inesperadamente, Bd0055 se une al ADN de extremo y forma una vaina de dímeros de histonas apretados para encerrar el ADN recto. Este modo de unión está en marcado contraste con las histonas arqueales, eucariotas y virales, que invariablemente doblan y envuelven el ADN alrededor de su superficie externa. Estos resultados demuestran que las histonas son componentes integrales de la cromatina en todo el árbol de la vida y destacan la innovación organizacional en el dominio de las bacterias.

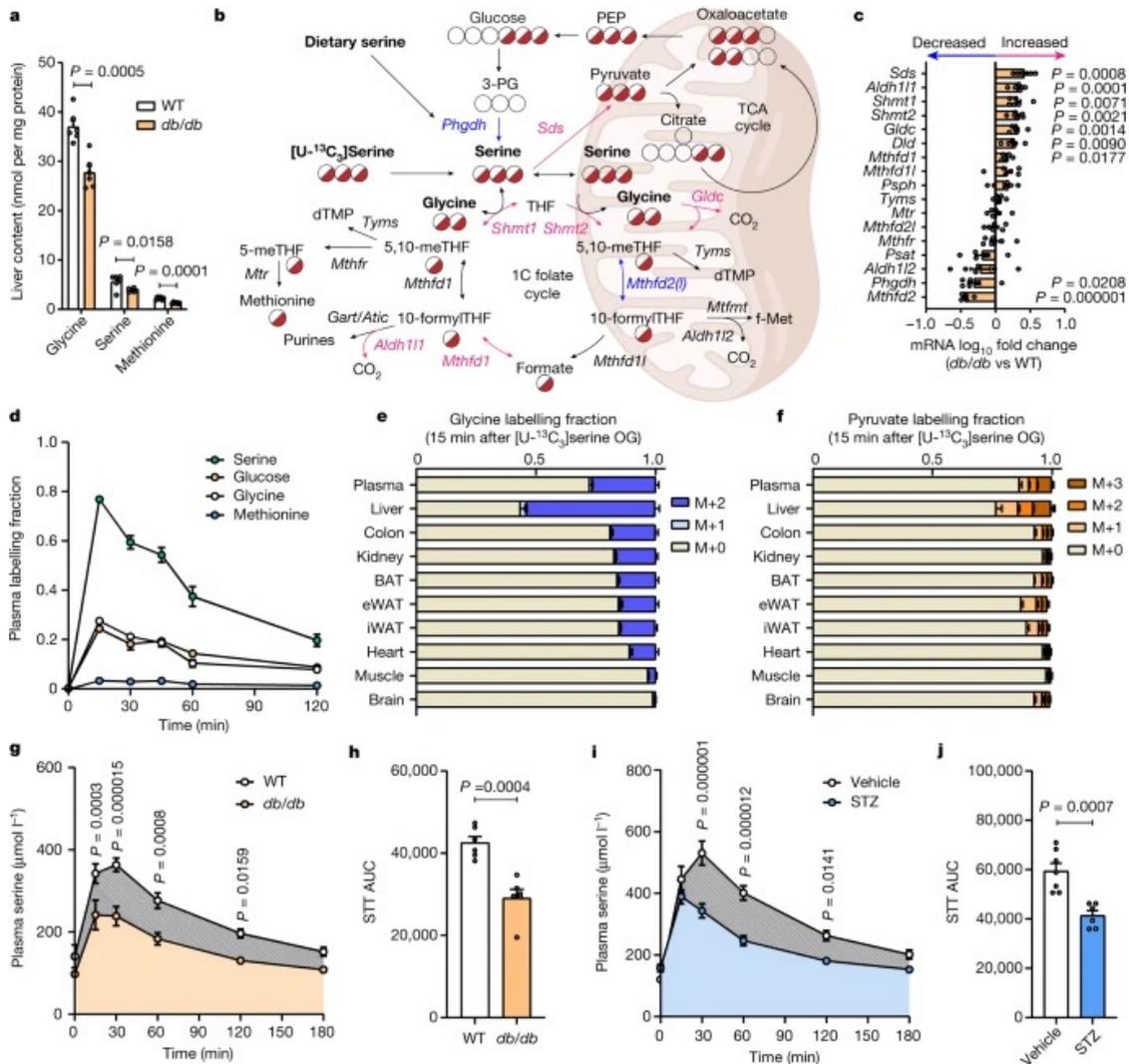
Antoine Hocher et al. Histone-organized chromatin in bacteria. bioRxiv.

doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.26.525422>

El metabolismo de la serina y los lípidos regulados por insulina impulsan la neuropatía periférica

• • • • •

La diabetes representa un espectro de enfermedades en las que la disfunción metabólica daña múltiples sistemas de órganos, incluyendo el hígado, los riñones y los nervios periféricos. Aunque el inicio y la progresión de estas comorbilidades están relacionados con la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la dislipidemia, el metabolismo aberrante de los aminoácidos no esenciales (NEAA) también contribuye a la patogénesis de la diabetes. La serina y la glicina son NEAA estrechamente relacionados cuyos niveles se reducen consistentemente en pacientes con síndrome metabólico, pero los impulsores mecanicistas y las consecuencias posteriores de este metabotipo siguen sin estar claros. La serina y la glicina sistémicas bajas también están emergiendo como un sello distintivo de los trastornos de los nervios maculares y periféricos, correlacionándose con la agudeza visual deteriorada y la neuropatía periférica. **Michal K. Handzlik y colegas** demuestran que la homeostasis aberrante de la serina impulsa las deficiencias de serina y glicina en ratones diabéticos, que pueden diagnosticarse con una prueba de tolerancia a la serina que cuantifica la absorción y eliminación de serina. Imitar estas alteraciones metabólicas en ratones jóvenes mediante la restricción dietética de serina o glicina junto con una alta ingesta de grasas acelera notablemente la aparición de neuropatía de fibras pequeñas al tiempo que reduce la adiposidad. La normalización de la serina mediante la suplementación dietética y la mitigación de la dislipidemia con miriocina alivian la neuropatía en ratones diabéticos, vinculando la neuropatía periférica asociada a la serina con el metabolismo de los esfingolípidos. Estos hallazgos identifican la deficiencia sistémica de serina y la dislipidemia como nuevos factores de riesgo para la neuropatía periférica que pueden ser explotados terapéuticamente.



Fuentes y sumideros del metabolismo alterado de la serina en la diabetes.

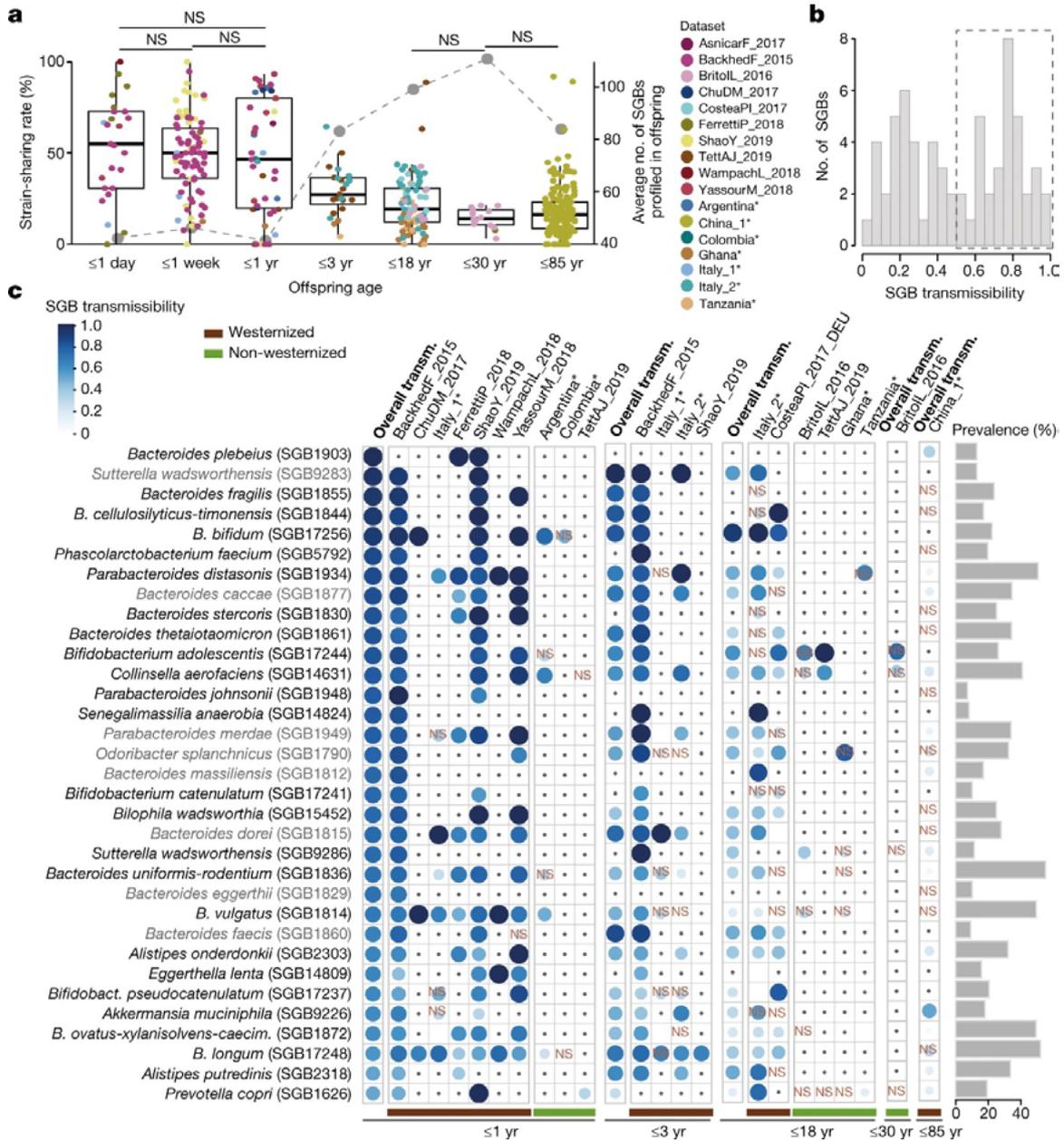
Handzlik, M.K., Gengatharan, J.M., Frizzi, K.E. et al. Insulin-regulated serine and lipid metabolism drive peripheral neuropathy. *Nature* 614, 118–124 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05637-6>

Panorama de transmisión de persona a persona de los microbiomas intestinales y orales



El microbioma humano es un componente integral del cuerpo humano y un codeterminante de varias condiciones de salud. Sin embargo, la medida en que las relaciones interpersonales dan forma a la composición genética individual del microbioma y su transmisión dentro y entre las poblaciones sigue siendo en gran parte desconocida. **Mireia Valles-Colomer et al**, aprovechando más de 9700 metagenomas humanos y perfiles computacionales a nivel de cepa, detectaron un amplio intercambio de cepas bacterianas entre individuos (más de 10 millones de casos) con distintos patrones de transmisión de madre a hijo, dentro del hogar e intrapoblacional. La transmisión del microbioma intestinal de madre a hijo fue considerable y estable durante la infancia (alrededor del 50% de las mismas cepas entre especies compartidas (tasa de distribución de cepas)) y permaneció detectable a edades más avanzadas. Por el contrario, la transmisión del microbioma oral ocurrió en gran medida horizontalmente y se vio reforzada por la duración de la convivencia. Hubo un reparto sustancial de cepas entre los individuos que cohabitaban, con tasas medianas de distribución de cepas del 12% y el 32% para los microbiomas intestinales y orales, y el tiempo transcurrido desde la cohabitación afectó la distribución de cepas más que la edad o la genética. El intercambio de cepas bacterianas también recapituló las estructuras de la población huésped mejor que los perfiles a nivel de especie. Finalmente, distintos taxones aparecieron como propagadores eficientes a través de los modos de transmisión y se asociaron con diferentes fenotipos bacterianos predichos relacionados con las capacidades de supervivencia fuera del huésped. El grado de transmisión de microorganismos subraya su relevancia en los estudios de microbiomas humanos, especialmente aquellos sobre enfermedades no infecciosas asociadas al microbioma.



Madre-descendencia compartiendo el microbioma intestinal.

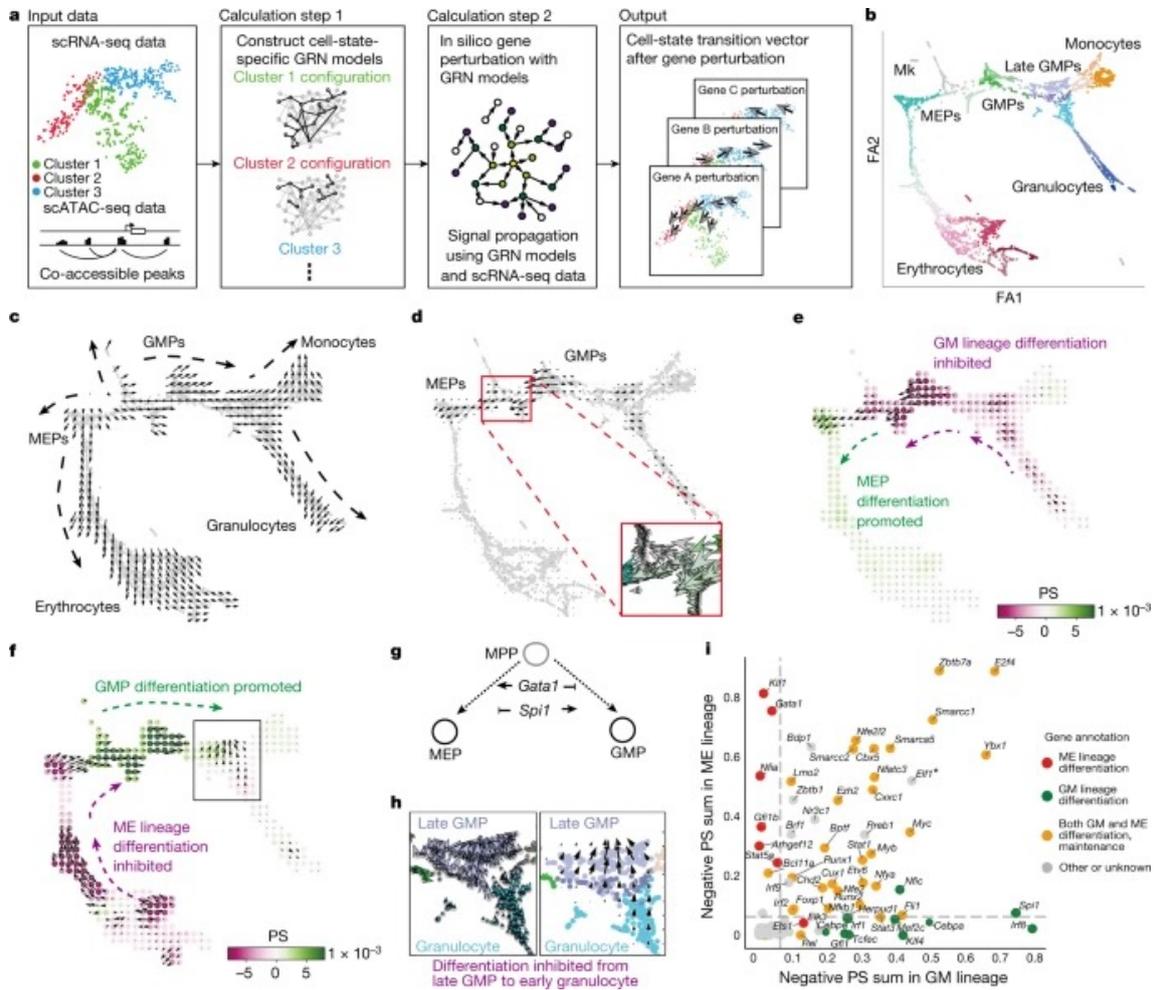
Valles-Colomer, M., Blanco-Míguez, A., Manghi, P. et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature* 614, 125–135 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05620-1>

Diseción de la identidad celular y predicción de cambios fenotípicos con CellOracle



La identidad celular se rige por la compleja regulación de la expresión génica, representada como redes reguladoras de genes. **Kamimoto et al** utilizaron redes reguladoras de genes inferidas de datos multiómicos unicelulares para realizar perturbaciones del factor de transcripción *in silico*, simulando los cambios consiguientes en la identidad celular utilizando solo datos de tipo salvaje imperturbables. Aplicaron este enfoque basado en el aprendizaje automático, CellOracle, a paradigmas bien establecidos (hematopoyesis de ratón y humano, y embriogénesis del pez cebra) y modelaron correctamente los cambios reportados en el fenotipo que ocurren como resultado de la perturbación del factor de transcripción. A través de la perturbación sistemática del factor de transcripción *in silico* en el pez cebra en desarrollo, simularon y validaron experimentalmente un fenotipo no reportado previamente que resulta de la pérdida de *noto*, un regulador de notocorda establecido. Además, identificaron un regulador axial del mesodermo, *lhx1a*. Juntos, estos resultados muestran que CellOracle se puede utilizar para analizar la regulación de la identidad celular por factores de transcripción, y puede proporcionar información mecanicista sobre el desarrollo y la diferenciación.



Visión general de CellOracle y aplicación a la hematopoyesis.

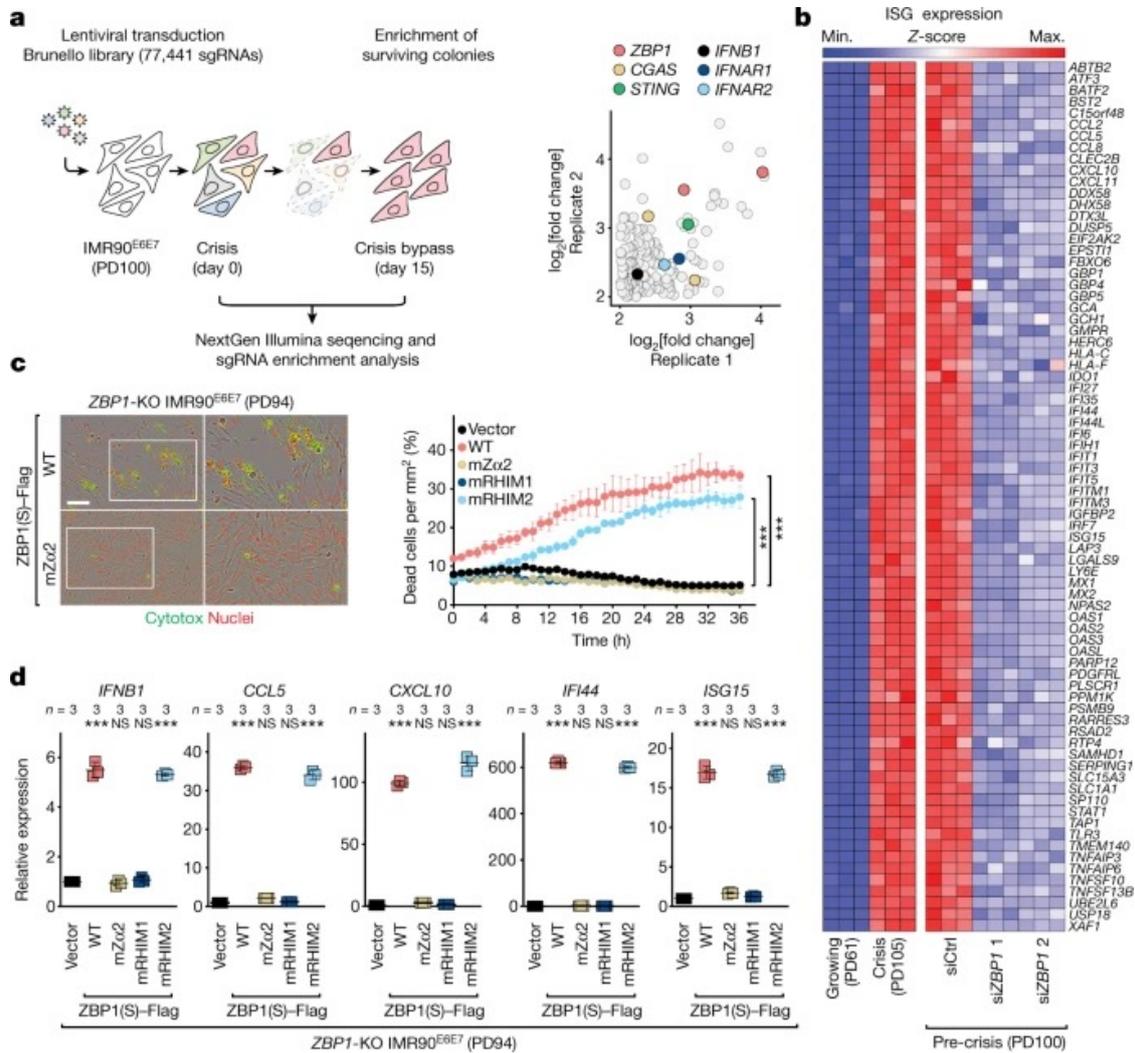
Kamimoto, K., Stringa, B., Hoffmann, C.M. et al. Dissecting cell identity via network inference and in silico gene perturbation. Nature (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05688-9>

Diálogo de Telómeros y Mitochondrias para matar células desobedientes



Los cánceres surgen a través de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que permiten a las células evadir las barreras proliferativas basadas en telómeros y alcanzar la inmortalidad. Una de esas barreras es la crisis replicativa, un programa dependiente de la autofagia que elimina las células deficientes en puntos de control con telómeros inestables y otras aberraciones cromosómicas relevantes para el cáncer. Sin embargo, se sabe poco sobre los eventos moleculares que regulan la aparición de esta importante barrera supresora de tumores. **Joe Nassour et al** identificaron el sensor inmune innato Z-DNA binding protein 1 (ZBP1) como regulador del programa de crisis. Una isoforma asociada a la crisis de ZBP1 es inducida por la vía de detección de ADN cGAS-STING, pero alcanza la activación completa solo cuando se asocia con transcripciones de ARN que contienen repeticiones teloméricas (TERRA) que se sintetizan a partir de telómeros disfuncionales. ZBP1 unido a TERRA se oligomeriza en filamentos en la membrana mitocondrial externa de un subconjunto de mitocondrias, donde activa la proteína adaptadora inmune innata proteína mitocondrial de señalización antiviral (MAVS). Estas propiedades de oligomerización de ZBP1 sirven como un mecanismo de amplificación de señal, donde pocas interacciones TERRA-ZBP1 son suficientes para lanzar una respuesta de interferón perjudicial dependiente de MAVS. Este estudio revela un mecanismo para la supresión tumoral mediada por telómeros, mediante el cual los telómeros disfuncionales activan respuestas inmunes innatas a través de complejos mitocondriales TERRA-ZBP1 para eliminar las células destinadas a la transformación neoplásica.



ZBP1 media una respuesta inmune innata durante la crisis.

Nassour, J., Aguiar, L.G., Correia, A. et al. Telomere-to-mitochondria signalling by ZBP1 mediates replicative crisis. Nature (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05710-8>

Motivación y sexo



Si bien existen evidencias emergentes de diferencias sexuales en el comportamiento de toma de decisiones, los sustratos neuronales que subyacen a tales diferencias siguen siendo en gran parte desconocidos. **Julia Cox** y colegas del *Princeton Neuroscience Institute*, de la Universidad de Princeton, demostraron que en ratones que realizan una tarea de toma de decisiones basada en valores, mientras que las elecciones son similares entre los sexos, la motivación para participar en la tarea está modulada por el valor de acción más fuertemente en las hembras que en los machos. La inhibición de la actividad en las neuronas de la corteza cingulada anterior (ACC) que se proyectan al cuerpo estriado dorsomedial (DMS) interrumpe preferentemente esta relación entre el valor y la motivación en las mujeres, sin afectar la elección en ninguno de los sexos. En línea con estos efectos, en las mujeres en comparación con los hombres, las neuronas ACC-DMS tienen representaciones más fuertes de resultados negativos y más neuronas están activas cuando el valor de la opción elegida es bajo. Por el contrario, la representación de cada elección es similar entre los sexos. Estos resultados muestran un sustrato neural que contribuye a la modulación específica de la motivación modulada por factores sexuales.

Cox, J., Minerva, A.R., Fleming, W.T. et al. A neural substrate of sex-dependent modulation of motivation. *Nat Neurosci* 26, 274–284 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01229-9>

Influencias individuales, intergrupales y nacionales en la creencia en teorías conspiratorias



Las teorías de conspiración son parte de la vida pública general, con el potencial de socavar a los gobiernos, promover el racismo, encender el extremismo y amenazar los esfuerzos de salud pública. La investigación psicológica sobre teorías de conspiración está en auge, con más de la mitad de los artículos académicos sobre el tema publicados desde 2019.

Al presentar un caso para la revolución, los autores de la Declaración de Independencia de los Estados Unidos se basaron en gran medida en una teoría de la conspiración: políticas como los impuestos sobre el té no eran, como afirmaba el Parlamento, simplemente una forma de hacer que las colonias pagaran su parte justa por los costos de mantenerlas en el Imperio Británico. Más bien, eran parte de una agenda oculta para ejercer una dictadura opresiva sobre lo que más tarde se convirtió en los Estados Unidos de América. El ejemplo de la Declaración de Independencia ilustra que las teorías de conspiración no solo residen en la mente o el corazón de los individuos. Con frecuencia, se posicionan dentro de concursos intergrupales, y están moldeados también por factores sociopolíticos, económicos y culturales. Ejemplos como este también son un recordatorio de que las teorías de conspiración no son fenómenos nuevos. Aunque es de sabiduría común que la sociedad es cada vez más propensa a las teorías de conspiración – o que la sociedad está entrando en una edad de oro de teorías de conspiración – los análisis históricos no encuentran apoyo para esta noción. Más bien, ha habido un ritmo constante de teorías de conspiración durante siglos, y algunos han argumentado que la propensión a comprometerse con ellas tiene una base evolutiva.

Aunque la creencia en las teorías de conspiración no es un fenómeno nuevo, lo que es relativamente nuevo es tratar las teorías de conspiración como un tema digno de investigación psicológica. Más de la mitad de las publicaciones académicas sobre teorías de conspiración en psicología se han publicado desde 2019. El crecimiento en el interés de la investigación se basa en parte en la posición de que las teorías de conspiración pueden tener efectos graves y negativos que deben ser manejados. Por ejemplo, las creencias conspirativas están implicadas en una serie de actitudes anticientíficas, que ralentizan la capacidad de la sociedad para responder a los desafíos asociados con el cambio climático y las crisis de salud pública. Las teorías de conspiración también desencadenan la agresión política: se utilizan como herramientas para derogar a los oponentes políticos, alentar la violencia política, promover prejuicios y reclutar terroristas. En términos más generales, las creencias conspirativas ayudan a acelerar y consolidar la desconfianza y la ansiedad hacia las instituciones establecidas, incluido el gobierno. Aunque se debe alentar un grado de escepticismo saludable sobre los relatos oficiales de los eventos, el escepticismo crónico se convierte en un problema a medida que las personas ignoran los hechos establecidos y se resisten a las soluciones a los problemas sociales. Como tal, el “teórico de la conspiración” se ha convertido en emblemático de lo que algunos han llamado el movimiento anti-ilustración y otros han llamado la sociedad de la posverdad.

Hornsey, M.J., Bierwiaczonek, K., Sassenberg, K. et al. Individual, intergroup and nation-level influences on belief in conspiracy theories. *Nat Rev Psychol* 2, 85–97 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s44159-022-00133-0>

Los roles de la atención, la función ejecutiva y el conocimiento en el envejecimiento cognitivo de la memoria de trabajo

•••••
La memoria de trabajo es un conjunto de componentes que mantienen temporalmente la información en un estado elevado de disponibilidad para su uso en el procesamiento continuo de la información. La memoria de trabajo es crucial para los comportamientos cotidianos, como recordar nombres y caras, seguir recetas, recordar la esencia de una conversación y tomar decisiones basadas en múltiples factores.

En el dominio social, la memoria de trabajo permite la comunicación con los demás al realizar un seguimiento de las conversaciones e integrar nueva información con pensamientos recientes. Además, se requiere memoria de trabajo para crear y retener una asociación entre la cara y el nombre de un nuevo conocido. En el dominio emocional, la memoria de trabajo contiene temporalmente información positiva o negativamente sobre una nueva situación, dando forma a las impresiones de esa situación.

A pesar de su importancia, los humanos están severamente limitados en cuanto a cuánto pueden almacenar temporalmente en la memoria de trabajo. Por ejemplo, la memoria inmediata de los adultos más jóvenes para listas aleatorias de caracteres o palabras se limita a unos siete elementos. Cuando es difícil ensayar los ítems o agruparlos en subconjuntos más pequeños (por ejemplo, dividiendo un número de teléfono en grupos de 3 o 4 números), el límite es aún menor, alrededor de tres o cuatro ítems separados. En la resolución de problemas, sólo unas pocas ideas pueden mantenerse en mente a la vez debido a la complejidad de la información. Por ejemplo, escuchar las instrucciones de conducción mientras se conservan los nombres de las calles, los puntos de referencia y un mapa mental aproximado es un desafío para la memoria de trabajo.

Los cambios en la memoria de trabajo subyacen a muchos déficits cognitivos durante el envejecimiento. Las actividades diarias mediadas por la memoria de trabajo siguen siendo importantes cuando las personas envejecen, pero la memoria de trabajo generalmente está en declive a partir de los 65 años de edad. Por ejemplo, la memoria de trabajo forma componentes

clave de una posible tarea de memoria, como recordar asistir a una cita con el médico en el momento apropiado. Uno podría tener la intención de revisar su calendario y luego perder el objetivo u olvidar que el calendario no había sido verificado, especialmente si hay distracción presente. Los límites de la memoria de trabajo (como perder el objetivo que uno tenía el momento anterior) y los límites de recuperación de la memoria a largo plazo (como no recordar el objetivo de nuevo de manera oportuna) actúan juntos para complicar el envejecimiento. Otra actividad que los adultos mayores pueden encontrar más difícil de realizar a medida que disminuye la memoria de trabajo es conducir a través del tráfico congestionado, lo que requiere recordar la ubicación de otros automóviles en la carretera, recordar verificar si hay automóviles que adelantan y actualizar su ubicación en consecuencia, y al mismo tiempo recordar seguir las instrucciones del GPS. Finalmente, así como recordar información perdida u olvidada obviamente requiere memoria, encontrar un objeto perdido requiere que uno recuerde qué lugares ya han sido revisados, una habilidad que podría verse comprometida por la disminución de la memoria de trabajo.

Para comprender tales procesos cognitivos y mitigar su declive en los adultos mayores se requiere una comprensión de los cambios relacionados con la edad en el funcionamiento de la memoria de trabajo. La memoria de trabajo implica un conjunto complejo de procesos relevantes, incluidas las representaciones del conocimiento que interactúan con la atención y las funciones ejecutivas.

Naveh-Benjamin, M., Cowan, N. The roles of attention, executive function and knowledge in cognitive ageing of working memory. *Nat Rev Psychol* 2, 151–165 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s44159-023-00149-0>

La Soledad a través del tiempo y el espacio



Las personas se sienten solas cuando sus necesidades sociales no son satisfechas por la cantidad y calidad de sus relaciones sociales. La mayoría de las investigaciones se han centrado en los predictores individuales de la soledad. Sin embargo, los factores a nivel macro relacionados con el tiempo histórico y el espacio geográfico podrían influir en la soledad a través de sus efectos en los predictores a nivel individual: valores y normas, vida familiar y social, tecnología y digitalización, y condiciones de vida y disponibilidad de recursos individuales. Con respecto al tiempo histórico, los informes de los medios transmiten que la soledad está en aumento, pero la evidencia empírica es mixta, al menos antes de la pandemia de COVID-19. En cuanto al espacio geográfico, las diferencias nacionales en la soledad están vinculadas a diferencias en los valores culturales (como el individualismo), pero también pueden deberse a diferencias en la composición sociodemográfica de la población. La investigación sobre las diferencias dentro del país en la soledad es escasa, pero sugiere una influencia de las características del vecindario. Es necesaria una comprensión más matizada de los efectos de los factores a nivel macro sobre la soledad debido a su relevancia para las políticas públicas.

Las personas experimentan soledad cuando sienten que sus relaciones sociales son deficientes en términos de cantidad o calidad y perciben una brecha entre sus relaciones reales y deseadas. En todo el mundo, las personas describen la soledad como una experiencia dolorosa, a veces agonizante. La soledad es conceptualmente distinta de estar solo (un estado momentáneo de

ausencia objetiva de otras personas), la soledad (cuando estar solo se percibe como agradable y se busca intencionalmente) y el aislamiento social (la falta objetiva de relaciones sociales y contacto social).

A través de sus efectos adversos sobre el sueño, el funcionamiento inmunológico y los comportamientos de salud, la soledad puede conducir a problemas de salud a largo plazo, como un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y una menor longevidad. Las consecuencias de la soledad relacionadas con la salud son perjudiciales para el bienestar individual y conllevan costes económicos sustanciales para la sociedad. Por lo tanto, la soledad ha sido reconocida como un problema de salud pública que debe ser abordado por las políticas públicas. De hecho, la soledad está en las agendas políticas del Reino Unido, Alemania, Japón y la Unión Europea. La soledad tiene importantes implicaciones sociales, y existe la necesidad de recomendaciones basadas en la evidencia para las políticas públicas.

A pesar de estas implicaciones sociales, la soledad es una experiencia profundamente subjetiva y casi todos los predictores empíricamente establecidos de soledad se refieren a características de la persona. La soledad es más común entre los individuos con bajo nivel socioeconómico y mala salud, dos factores individuales que limitan las oportunidades de las personas para participar en las actividades sociales cotidianas. Debido a que la mala salud es particularmente común entre los ancianos, la vejez a veces se considera un factor de riesgo crítico para la soledad. Sin embargo,

aunque los estudios realizados antes de la pandemia de COVID-19 encontraron que la soledad promedio era más alta en el grupo de mayor edad (80 años y más), también se ha reportado un aumento de la soledad en los grupos de edad más jóvenes, y un metanálisis de estudios longitudinales no encontró una relación significativa entre la edad y la soledad. Identificarse con un grupo marginado dentro de una sociedad (por ejemplo, grupos minoritarios étnicos/raciales u orientación sexual) se asocia con niveles promedio más altos de soledad, presumiblemente porque estos grupos tienen más probabilidades de experimentar factores estresantes como la discriminación o el rechazo, que aumentan el riesgo de soledad. La soledad también se correlaciona con los rasgos de personalidad. Los individuos con alto contenido de extraversión y estabilidad emocional son menos propensos a la soledad que los individuos con bajo estos rasgos. Finalmente, las características de las relaciones sociales se encuentran entre los predictores más próximos de la soledad. Tener una pareja romántica, una gran red social, interacciones sociales frecuentes y relaciones de alta calidad disminuyen el riesgo de soledad.

Sin embargo, la forma en que las personas piensan, sienten y se comportan también está determinada por el contexto más amplio, incluido el contexto sociohistórico y el contexto geográfico y cultural. Los factores a nivel macro pueden influir en la distribución de los predictores de soledad a nivel individual en un momento dado o en un lugar determinado. Por ejemplo, las normas y valores culturales, el bienestar social y la composición demográfica explican las diferencias geográficas en la soledad a

través de sus efectos en los predictores a nivel individual, como la calidad de las condiciones de vida y la integración social. Tales vías indirectas también se proponen en teorías que se centran en los resultados relacionados con la soledad. Por ejemplo, los factores de contexto influyen en las oportunidades sociales de las personas, su tiempo y energía disponibles, y su capacidad y motivaciones, todo lo cual influye en el grado en que las personas forman y mantienen amistades en la vejez. Además, los resultados de salud están determinados en parte por una cascada causal de factores a nivel macro (como la cultura, los factores socioeconómicos y el cambio social) que influyen en las redes sociales y factores psicosociales como la soledad.

Los factores a nivel macro también pueden moderar las asociaciones entre los predictores individuales y los resultados. Los factores a nivel macro influyen en los estándares de las personas para sus relaciones sociales (expectativas sociales), que a su vez moderan el grado en que otros factores como el nivel de integración social están relacionados con la soledad. Por ejemplo, cuando los factores a nivel macro restringen las oportunidades de las personas para las interacciones sociales (como durante los confinamientos relacionados con la pandemia), la frecuencia del contacto social diario podría estar menos relacionada con la soledad que cuando los factores a nivel macro no influyen en las oportunidades de las personas para las interacciones sociales.

Luhmann, M., Buecker, S. & Rüsberg, M. Loneliness across time and space. *Nat Rev Psychol* 2, 9–23 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s44159-022-00124-1>

Los secretos del único pescado que vive en el hielo

•••••
El análisis del genoma y el ARN del durmiente de Amur revelan sus trucos para sobrevivir el invierno congelado en hielo. El durmiente de Amur (*Perccottus glenii*) es el único pez que puede sobrevivir encerrado en hielo sólido. Es nativo del drenaje del río Amur en el noreste de Asia, donde puede pasar el invierno en estado latente en pequeños cuerpos de agua que se convierten completamente en hielo. **Haifeng Jiang**, de la Academia China de Ciencias en Wuhan, y sus colegas secuenciaron el genoma del durmiente de Amur y lo compararon con el genoma de un pez estrechamente relacionado pero no resistente al frío.

El equipo también tomó muestras de tejido de durmientes recolectados en estados activos, congelados y de descongelación y analizó las moléculas de ARN mensajero en el cerebro, el hígado y los músculos de los animales, y las moléculas pequeñas en el hígado y el músculo. El equipo identificó 308 genes cuya actividad era menor en el pescado congelado que en el pescado activo. Muchos de estos genes menos activos estaban relacionados con estructuras celulares productoras de energía llamadas mitocondrias, lo que sugiere que los peces habían reducido su metabolismo al modo de ahorro de energía. El análisis identificó adaptaciones en la estabilidad del esqueleto celular, la síntesis y el transporte de productos químicos que protegen las células contra el frío y la protección neuronal, todo lo cual probablemente contribuye a la tolerancia a la congelación de los peces.



Retrato del durmiente chino (*Perccottus glenii*) un pequeño pez depredador. Fusilado en cautiverio. El durmiente de Amur sobrevive a la congelación y descongelación, en parte por ralentizar su metabolismo, según muestra un nuevo análisis genómico. Crédito: Getty.

Nature 615, 565 (2023). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00747-1>

Jiang, H. et al. Mol. Biol. Evol. <https://doi.org/10.1093/molbev/msad040> (2023).

Las moscas de la fruta son la primera especie conocida capaz de probar alimentos alcalinos



La capacidad de detectar un pH alto podría permitir a los insectos evitar sustancias tóxicas. Aunque las moscas de la fruta se han estudiado a fondo durante muchos años, los investigadores acaban de descubrir que tienen un tipo completamente nuevo de receptor del gusto, que permite a las moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*) detectar sustancias alcalinas, aquellas que tienen un pH alto, y evitar comidas y superficies tóxicas. El descubrimiento ha sido publicado este mes en *Nature Metabolism*.

La mayoría de los animales funcionan en un rango de pH estrecho, lo que hace que la detección de ácidos y bases sea importante para su supervivencia. Los estudios realizados en las últimas décadas han detallado los receptores, las células y los circuitos neuronales involucrados en la detección de sabores agrios y ácidos, que ocurren a pH bajo, pero la detección de sustancias alcalinas no se comprende bien. Algunos trabajos tempranos en personas y gatos sugieren, pero no prueban, que la sensación alcalina podría ser un tipo de sabor.

Los investigadores que dirigieron el último estudio optaron por investigar si las moscas tienen un receptor específico para pH alto, porque trabajos previos han demostrado que

los insectos pueden sentir un amplio espectro de sabores. Para probar las preferencias de las moscas por alimentos con diferentes niveles de pH, **Yali Zhang**, neurobiólogo del *Monell Chemical Senses Center* en Filadelfia, Pensilvania, y sus colegas les presentaron una placa de Petri de gel dulce: una mitad se mantuvo a un pH neutro de 7 y la otra mitad se mezcló con hidróxido de sodio para que fuera alcalina. Cada mitad también era de color rojo o azul. Después de masticar su gel preferido, los vientres translúcidos de las moscas se volvieron rojos, azules o púrpuras (si comían de ambas mitades). Los investigadores encontraron que cuanto más alto es el pH de los alimentos alcalinos, más las moscas lo rechazan por la cocina más neutral. Pero un grupo de moscas no era tan bueno para distinguir entre las dos comidas. La detección de estas moscas reveló que tenían una mutación en un gen que los investigadores llamaron *alcalófilo* (o *alka* para abreviar). Se descubrió que el gen estaba activo en las neuronas gustativas en la punta carnosa de su probóscide alargada, el equivalente de la lengua de los mamíferos, así como en las células en los extremos de sus pies y antenas. En estudios celulares, los investigadores encontraron que el gen *alka* expresa una proteína receptora, cuya actividad normal es estimulada por soluciones alcalinas. En presencia de una

base, la proteína receptora abre un canal en la membrana celular para permitir que los iones de cloruro cargados negativamente escapen de la neurona, transmitiendo inmediatamente un mensaje al cerebro de la mosca para evitar la comida.

La mayoría de los receptores sensoriales involucran canales que controlan el movimiento de iones cargados positivamente en la célula, no iones cargados negativamente fuera de ella.

La activación artificial de las células que expresan el gen *alka* utilizando una técnica llamada optogenética hizo que los insectos retrocedieran sus probóscides de una solución azucarada, aparentemente bajo la impresión de que era demasiado alcalina para consumir.

Este hallazgo específico probablemente no será directamente aplicable a los vertebrados, porque no tienen el gen *alka*. Aunque las moscas y las personas pueden experimentar muchas sensaciones similares, como dulce, amargo y agrio; los receptores que usan son diferentes; aún así, el estudio podría estimular la investigación sobre si los vertebrados tienen tipos similares de receptores de cloruro y si experimentan un sabor alcalino distinto.

Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00825-4>

Mi, T. et al. Nature Metab. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00765-3> (2023).

El mundo se enfrenta a una grave crisis de agua



Cientos de millones de personas carecen de acceso a agua potable y saneamiento. Hasta 43 000 personas podrían haber muerto como resultado de la sequía en Somalia el año pasado, según un informe publicado este mes por el gobierno somalí, la agencia de la ONU para la infancia UNICEF y la Organización Mundial de la Salud.

La conferencia de las Naciones Unidas sobre el agua se celebra dentro de unos días. Coorganizado por los Países Bajos y Tayikistán, el evento de tres días tendrá lugar en la sede de la ONU en Nueva York y será el primero de este tipo en casi medio siglo. Durante ese tiempo, un número creciente de personas en todo el mundo han obtenido acceso a agua potable y saneamiento, excepto en el África subsahariana, donde el número de personas sin servicios de agua potable es mayor que en 2000. A nivel mundial, alrededor de 500 millones de personas se ven obligadas a defecar al aire libre, y millones más dependen de suministros de agua contaminada.

¿Por qué las Naciones Unidas han tardado 46 años en organizar una conferencia dedicada al agua? La respuesta más simple es que el agua (como tema independiente) no ha ocupado un lugar destacado en la agenda internacional de políticas de desarrollo sostenible, al menos, no hasta ahora. La primera conferencia de la ONU sobre el agua tuvo lugar en Mar del Plata, Argentina, en 1977. Representantes de 118 países y territorios se reunieron durante 12 días y emitieron el Plan de Acción de Mar del Plata, que recomendó que los países logaran el agua limpia y el saneamiento universales para 1990 a fin de evitar una crisis mundial del agua para finales del siglo XX. Varios países de bajos ingresos solicitaron apoyo financiero, pero fueron rechazados, y en su lugar se propuso un estudio sobre cómo financiar proyectos de agua.

En 2015, la comunidad internacional estableció una meta para 2030 (en virtud de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, ODS) para proporcionar agua potable y saneamiento a todos. A partir de 2020, unos 2 mil millones de

personas aún carecían de agua potable segura en sus hogares, y alrededor de un tercio de las personas no tenían instalaciones básicas para lavarse las manos en el hogar, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la agencia de la ONU para la infancia, UNICEF. Al ritmo actual de mejora, 1600 millones de personas seguirán careciendo de agua potable en el hogar para la fecha límite de 2030.

El agua no fue una prioridad para la conferencia de la ONU sobre seguridad alimentaria de septiembre de 2021, ni para la COP27 climática del año pasado en Egipto. El agua debe ocupar un lugar firme en cualquier proceso de seguimiento de la ONU. Estos incluyen el Momento de Balance de los Sistemas Alimentarios de las Naciones Unidas que tendrá lugar en Roma en julio, la Cumbre de los ODS en septiembre en Nueva York y la COP28 en Dubai en noviembre.

La crisis del agua es peor en los países de bajos ingresos; por ejemplo, se estima que el 70% de la población del África subsahariana carece de servicios de agua potable. Proporcionar un mejor acceso al agua para la atención de la salud y el saneamiento es otra prioridad urgente. Demasiadas personas no tienen más remedio que utilizar suministros de agua contaminada. En 2021, uno de cada 10 centros de salud en todo el mundo no tenía servicios de saneamiento y unos 857 millones de personas no tenían servicio de agua en sus instalaciones de atención médica, según un informe conjunto anterior también de la OMS y UNICEF que resume 20 años de datos sobre agua y saneamiento.

La Coalición de Cooperación en Aguas Transfronterizas se lanzó en la sede de París de la agencia científica de la ONU UNESCO a finales del año pasado. Esto será particularmente importante para los países de Oriente Medio y África del Norte. Alrededor de dos tercios de los recursos hídricos en los estados árabes fluyen desde fuera de sus fronteras nacionales. Un enfoque transfronterizo a nivel de cuenca es muy importante, no como un instrumento para crear conflictos, sino como un instrumento para crear oportunidades para conversaciones, cooperación y coordinación.

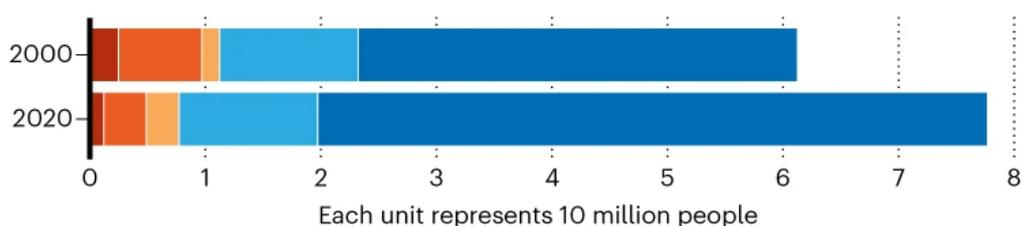
¿Cómo está afectando el cambio climático a los recursos hídricos? Alrededor de la mitad de la población mundial ya está en riesgo de escasez severa de agua durante al menos parte del año, según el último (sexto) informe de evaluación del Comité Intergubernamental sobre el Cambio Climático, publicado esta semana. Es probable que este número aumente debido a los efectos del cambio climático, como las fuertes precipitaciones, las inundaciones, la sequía y los incendios forestales. Si las temperaturas globales alcanzan 1.5° C por encima de las temperaturas preindustriales, se espera que la sequía agrícola extrema (humedad del suelo) sea dos veces más probable en muchas partes del mundo.

A TALE OF TWO HALVES

Between 2000 and 2020, more people gained access to safe water and sanitation. But nearly 500 million people are still using open defecation.

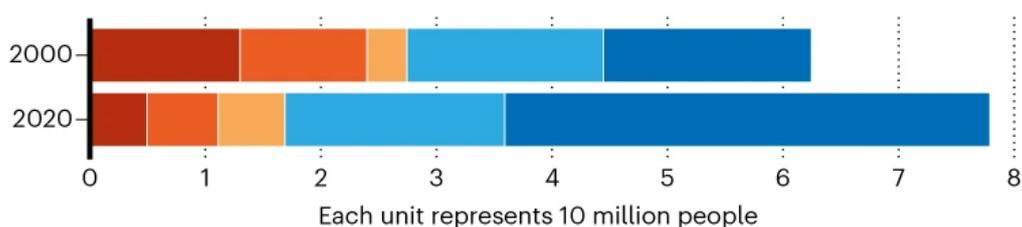
Access to safely managed drinking water services

■ Surface water ■ Unimproved ■ Limited ■ Basic ■ Safely managed



Access to safely managed sanitation services

■ Open defecation ■ Unimproved ■ Limited ■ Basic ■ Safely managed



Access to safely managed drinking water services. **Surface water:** Drinking water directly from a river, dam, lake, pond, stream, canal or irrigation canal; **Unimproved:** Drinking water from an unprotected dug well or unprotected spring; **Limited:** Drinking water from an improved source, for which collection time exceeds 30 minutes for a round trip, including queuing; **Basic:** Drinking water from an improved source, provided collection time is not more than 30 minutes for a round trip, including queuing; **Safely managed:** Drinking water from an improved source that is accessible on premises, available when needed and free from faecal and priority chemical contamination.

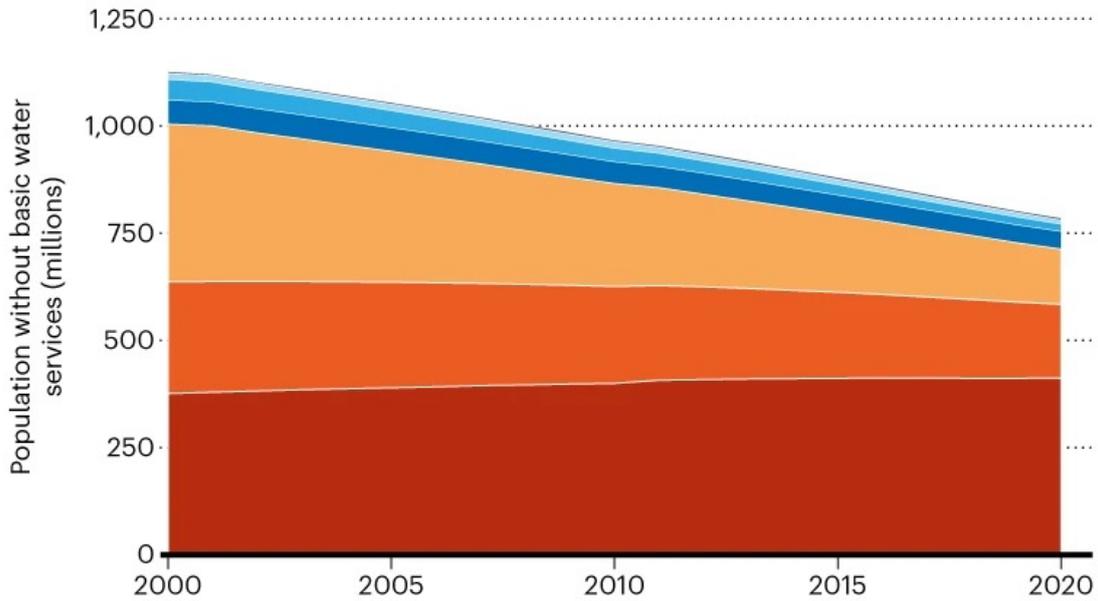
Access to safely managed sanitation services. **Open defecation:** Disposal of human faeces in fields, forests, bushes, open bodies of water, beaches or other open places, or with solid waste; **Unimproved:** Use of pit latrines without a slab or platform, hanging latrines or bucket latrines; **Limited:** Use of improved facilities that are shared with other households; **Basic:** Use of improved facilities that are not shared with other households; **Safely managed:** Use of improved facilities that are not shared with other households and where excreta are safely disposed of in situ or removed and treated off-site.

©nature

THE NEGLECT OF AFRICA

Sub-Saharan Africa is the only region of the world where more people are without basic drinking water services now than in 2000.

■ Sub-Saharan Africa
 ■ Central and Southern Asia
 ■ Eastern and South-Eastern Asia
■ Northern Africa and Western Asia
 ■ Latin America and Caribbean
■ Europe and Northern America
 ■ Oceania



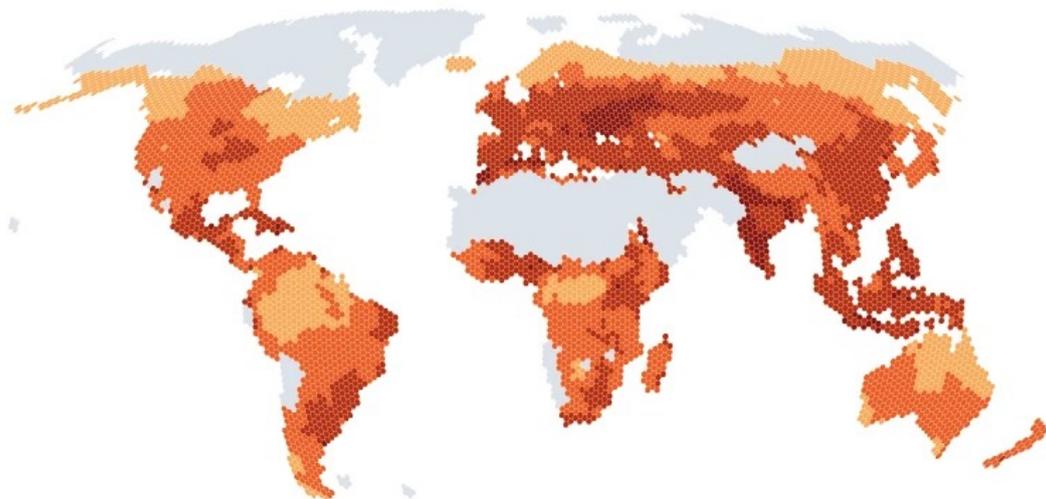
©nature

SCORCHED EARTH

Large parts of the world are at high or very high risk of drought, with most drought-related deaths occurring in Africa. The UN estimates that some 43,000 people might have died in Somalia last year because of a lack of rainfall.

Drought risk*

■ Low
 ■ Moderate
 ■ High
 ■ Very high
 ■ Desert or cold region

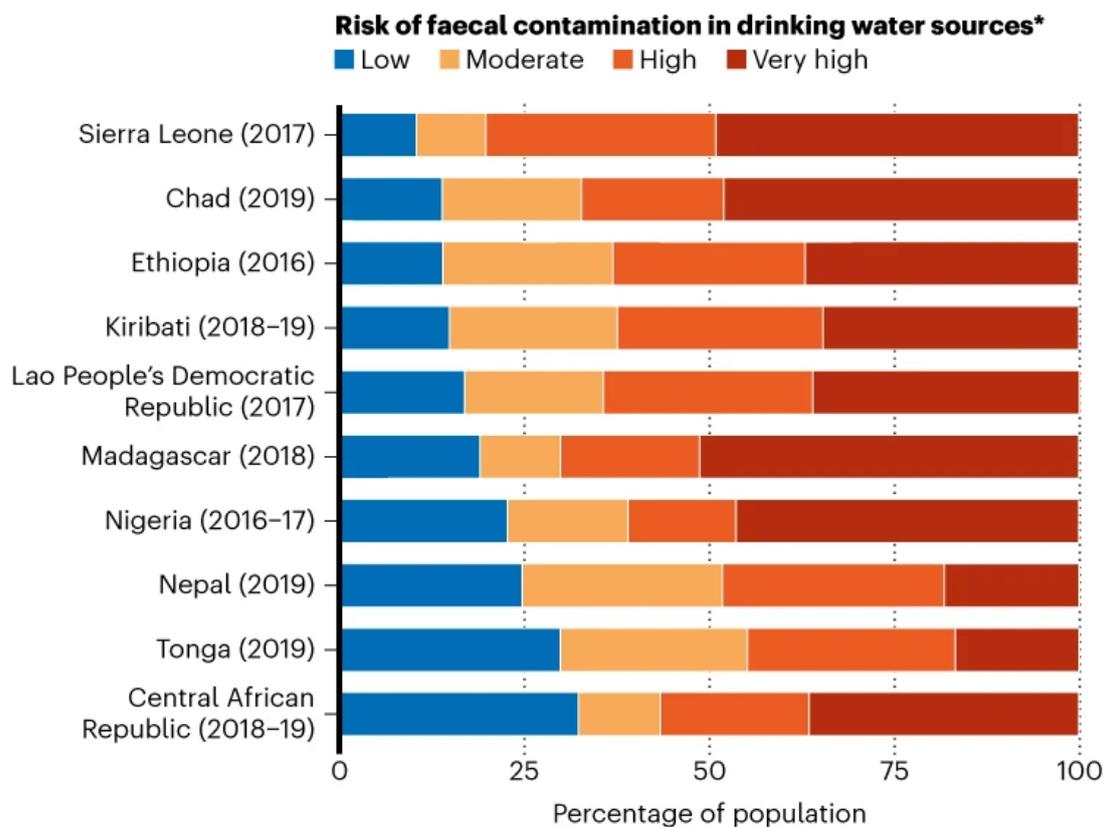


*Drought risk is based on data on drought hazard, vulnerability and exposure between 1901 and 2010. The index is scored on a scale of 0 (lowest risk) to 1 (highest risk).

©nature

FAECAL CONTAMINATION

Ten countries with high levels of exposure to faecal contamination in their water supplies. At least two-thirds of the population of each is unable to access uncontaminated water.



©nature

*From selected surveys (2014-2020).

Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00842-3>

El diálogo entre las células intestinales especializadas y los nervios contribuye al sesgo sexual del dolor intestinal



Un equipo que abarca dos continentes ha identificado un conducto intestino-nervio que confiere dolor abdominal en ratones. Las respuestas a la activación de este conducto revelan una sorprendente diferencia de sexo que sugiere que el circuito está crónicamente involucrado en las hembras, tal vez explicando el fuerte sesgo femenino en el dolor intestinal en los humanos.

El dolor nos protege de lesiones, pero el dolor crónico sobrevive a su utilidad como sistema de advertencia y, en cambio, es debilitante y notoriamente difícil de tratar. Esto es particularmente cierto para las personas con dolor originado en sus órganos internos (viscerales). El síndrome del intestino irritable (SII) es una condición de dolor visceral crónico que afecta al 11% de la población mundial y es mucho más común en las mujeres, especialmente antes de la menopausia, que en los hombres. El inicio de los síntomas es impredecible, fomentando un círculo vicioso que conduce a un aumento de la ansiedad y una mayor sensibilidad visceral. Este ciclo desadaptativo puede erosionar rápidamente la calidad de vida. Se cree que las fibras nerviosas hiperactivas sensibles al dolor subyacen al dolor visceral crónico en el SII. Un trabajo publicado en 2017 muestra que un tipo específico de célula en el revestimiento epitelial del intestino, conocida como célula enterocromafines (EC), detecta factores dietéticos, microbianos e inflamatorios, y se comunica utilizando moléculas de serotonina con fibras nerviosas sensibles a la serotonina cercanas en el revestimiento intestinal. **Bayrer et al**, se preguntaron cómo estos componentes del eje de comunicación intestino-cerebro colaboran para provocar dolor y comportamientos asociados en animales machos y hembras. Trabajando con ratones, utilizaron herramientas genéticas y farmacológicas para manipular las señales entre las células EC en el epitelio intestinal y las fibras nerviosas asociadas del eje intestino-cerebro. Usando imágenes y métodos para evaluar la actividad celular, investigaron las posibles diferencias sexuales en cómo esta vía responde a un irritante derivado de bacterias que está asociado con el SII. Luego manipularon la actividad de este circuito para determinar su contribución al dolor visceral agudo y persistente en ratones macho y hembra. Debido a que

las personas con SII a menudo experimentan ansiedad, también probaron los efectos de la manipulación de este circuito en el comportamiento similar a la ansiedad en ratones.

La manipulación de la actividad de las células EC fue suficiente para inducir o suprimir el dolor intestinal y la hipersensibilidad, lo que confirma que estas células raras son los principales impulsores del dolor visceral en ratones. Además, la activación artificial de las células EC durante tres semanas fue capaz de producir una forma persistente de hipersensibilidad intestinal que podría constituir un nuevo modelo experimental de dolor visceral crónico. También observaron sorprendentes diferencias sexuales en varias pruebas de sensibilidad visceral que sugieren que el circuito nervioso célula-nervio sensorial de la CE está crónicamente involucrado en ratones hembra. Finalmente, encontraron que suprimir o activar artificialmente la actividad de las células EC aumentaba las medidas similares a la ansiedad, en consonancia con la participación del eje intestino-cerebro en la compleja interacción entre el dolor visceral y el comportamiento.

Emocionantemente, la estimulación artificial repetida de las células EC provocó hipersensibilidad intestinal persistente. Por lo tanto, este paradigma experimental proporciona un nuevo modelo animal que podría ofrecer información sobre el SII. Un misterio desconcertante que el modelo podría ayudar a abordar es por qué el dolor intestinal en el SII persiste incluso en ausencia de inflamación manifiesta o daño epitelial intestinal, en contraste con la enfermedad inflamatoria intestinal, otro trastorno intestinal prevalente, que se asocia con signos evidentes de daño tisular. Además, la definición de los componentes del conducto intestino-nervio podría permitir la identificación de objetivos moleculares para aliviar el dolor visceral crónico y la ansiedad asociada.

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00450-1>

Bayrer, J. R. et al. Gut enterochromaffin cells drive visceral pain and anxiety. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05829-8> (2023).

Los humanos han vivido en la meseta tibetana durante 5000 años



Los genomas antiguos revelan de dónde llegaron los migrantes y cuándo se adaptaron a grandes altitudes. Los tibetanos modernos son los descendientes de personas que han vivido continuamente en la meseta tibetana durante al menos 5000 años. Los habitantes modernos de la meseta tibetana son descendientes de personas que han ocupado el “techo del mundo” durante los últimos cinco milenios. En el estudio más grande de su tipo, los investigadores secuenciaron docenas de genomas antiguos de la región, revelando de dónde provenían sus antiguos pobladores y cómo se adaptaron a la vida a gran altitud. La meseta tibetana se extiende desde el extremo norte del Himalaya a lo largo de 2.5 millones de kilómetros cuadrados. Es una región de gran altitud, seca y fría. A pesar de su entorno inhóspito, los humanos han estado presentes en la meseta desde tiempos prehistóricos.

Los denisovanos, homínidos extintos que se cruzaron tanto con los neandertales como con los ancestros de los humanos modernos, vivieron en el borde noreste de la meseta hace 160 000 años. Las herramientas de piedra fabricadas hace 30 000-40 000 años son otros signos de una presencia humana temprana en la región. Los registros históricos datan de hace sólo 2500 años. La datación de sedimentos con manos humanas y huellas en la meseta central indicó que las personas podrían haber vivido allí permanentemente hace 7400 años.

Fu y su equipo secuenciaron genomas antiguos de los restos de 89 individuos, que datan de hace 5100-100 años, desenterrados de 29 sitios arqueológicos. Su estudio confirma que la ocupación permanente de la región es anterior a los registros históricos. También pinta una imagen compleja de dónde emigraron los primeros tibetanos y cómo sus interacciones en la región y con sus vecinos de las tierras bajas dieron forma a su patrimonio.

El análisis de los genomas revela que los antiguos ocupantes de la meseta tibetana tienen fuertes vínculos genéticos con los grupos étnicos tibetano, sherpa y qiang que viven en o cerca de la meseta hoy en día. Las comparaciones de los genomas más antiguos con personas antiguas y vivas en toda Asia sugieren que los antepasados de los tibetanos modernos llegaron a la meseta desde el este. Por el contrario, India y el resto del subcontinente asiático estaban poblados por inmigrantes de Eurasia oriental y Asia central. Los genomas revelan nuevas afluencias de genes que sugieren que los inmigrantes de las tierras bajas del este asiático llegaron a la meseta más de una vez. El comercio con los agricultores de mijo de la región superior del río Amarillo de lo que hoy es el noreste de China fue probablemente responsable de las interacciones entre los colonos tibetanos existentes y los recién llegados antes de hace 4700 años. Durante los últimos 700 años, ha habido una mayor afluencia de genes desde el este. La evidencia de estas interacciones ha existido en forma de cerámica y otros artefactos, pero esta es la primera señal definitiva de que las poblaciones estaban intercambiando más que su cultura y conocimiento. Los genomas también revelan cómo los colonos tibetanos se adaptaron a su entorno. Muchos habitantes actuales de la meseta tibetana tienen una versión de un gen, *EPAS1*, que les permite prosperar en el ambiente con menos oxígeno. Se cree que la variante de gran altitud de *EPAS1* se originó en los denisovanos. Fu y su equipo pudieron rastrear la creciente prevalencia de la variante *EPAS1* a gran altitud a lo largo del tiempo. Mientras que poco más de un tercio de los individuos estudiados datados antes de hace 2500 años tenían la variante, casi el 60% de los que datan de hace entre 1600 y 700 años tenían el gen. Eso sigue siendo más bajo que la incidencia del 86% en los tibetanos actuales, lo que sugiere que ha habido una selección rápida para esta variante en la prehistoria reciente. Es un ejemplo de la selección natural en los humanos en los últimos tiempos. Todavía no está claro cuándo apareció por primera vez la variante *EPAS1* a gran altitud.

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00742-6>

Wang, H. et al. *Sci. Adv.* 9, eadd5582 (2023).

11 MERCADO DE LA SALUD

Abuso de Antibióticos en Animales

•••••

La cantidad de antibióticos utilizados en la cría de animales se subestima en los informes oficiales. Los investigadores recopilaron cifras de fuentes como encuestas agrícolas y ventas de medicamentos, porque la mayoría de los datos sobre el uso de antibióticos en el mundo son inutilizables, según el epidemiólogo **Thomas Van Boeckel**. Los cálculos del uso de antibióticos en 229 países sugieren que el uso de África es probablemente el doble de lo que informa la Organización Mundial de Sanidad Animal, y el uso en Asia es un 50% más alto de lo informado. A nivel mundial, se prevé que el uso de antibióticos en animales de granja crezca un 8% entre 2020 y 2030. El abuso de antibióticos agrícolas podría conducir a infecciones resistentes a los medicamentos en los seres humanos.

El uso de antimicrobianos en la agricultura ha permitido el crecimiento de la producción animal intensiva y ha ayudado a satisfacer el aumento mundial de la demanda de proteína animal. Sin embargo, el uso generalizado de antimicrobianos veterinarios impulsa la resistencia a los antimicrobianos, con importantes consecuencias para la salud animal y, potencialmente, para la salud humana. La monitorización global del uso de antimicrobianos es esencial: primero, para rastrear el progreso en la reducción de la dependencia de la agricultura de los antimicrobianos. En segundo lugar, identificar los países en los que los esfuerzos de administración de antimicrobianos deben dirigirse a frenar la resistencia a los antimicrobianos.

Se recopilaron datos sobre el uso de antimicrobianos en animales destinados a la alimentación de 42 países. Se utilizaron modelos de regresión multivariada en combinación con proyecciones de recuentos de animales para bovinos, ovinos, pollos y cerdos

de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación para estimar el uso mundial de antimicrobianos veterinarios en 2020 y 2030. Se utilizaron mapas de densidades animales para identificar puntos críticos geográficos de uso de antimicrobianos. En cada país, las estimaciones del uso de antimicrobianos (toneladas) se calibraron para que coincidieran con los informes a nivel continental de la intensidad del uso de antimicrobianos (miligramos por kilogramo de animal) de la Organización Mundial de Sanidad Animal, así como los informes a nivel nacional sobre el uso de antimicrobianos de los países que pusieron esta información a disposición del público. A nivel mundial, el uso de antimicrobianos se estimó en 99 502 toneladas en 2020 y se proyecta, según las tendencias actuales, que aumente en un 8.0% a 107 472 toneladas para 2030. Los puntos críticos de uso de antimicrobianos fueron abrumadoramente en Asia (67%), mientras que el <1% se encontraban en África. Los hallazgos indican un mayor uso mundial de antimicrobianos en 2030 en comparación con las proyecciones anteriores que utilizaron datos de 2017; esto probablemente esté asociado con una revisión al alza del uso de antimicrobianos en Asia/Oceanía (~6000 toneladas) y las Américas (~4000 toneladas). Debe alentarse la notificación a nivel nacional sobre el uso de antimicrobianos para evaluar mejor el impacto de las políticas nacionales en los niveles de uso de antimicrobianos.

Ranya Mulchandani, Yu Wang, Marius Gilbert, Thomas P. Van Boeckel. Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. PLOS Global Public Health, February 1, 2023;

<https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001305>

El automóvil condiciona el pensamiento objetivo

.....

Las personas parecen ser más propensas a excusar los efectos negativos de conducir, como la contaminación y los accidentes, que las de otras áreas de la vida. En una encuesta de 2157 conductores y no conductores en el Reino Unido, aproximadamente a la mitad se les pidió que calificaran una declaración sobre automóviles. A los demás se les dio una frase casi idéntica sobre otro tema. Por ejemplo, el 75% estuvo de acuerdo en que las personas no deberían fumar en áreas altamente pobladas donde otros tienen que respirar los humos, pero solo el 17% estuvo de acuerdo en que las personas no deberían conducir en áreas altamente pobladas. Los investigadores sugieren que esta "motonormatividad" inhibe nuestra capacidad de pensar objetivamente sobre cómo usamos los automóviles.

Walker, I., Tapp, A., & Davis, A. (2022, December 14). Motonormativity: How Social Norms Hide a Major Public Health Hazard.

<https://doi.org/10.31234/osf.io/egnmj>

Microscopios inteligentes que se adaptan a las peculiaridades de las muestras

.....

Los microscopios adaptativos a las muestras están permitiendo a los científicos observar más profundamente en los tejidos vivos que nunca. Su óptica puede ajustarse sobre la marcha utilizando software y componentes como lentes deformables para contrarrestar los efectos que generalmente difuminan las imágenes, como el retorcimiento de embriones de ratón y eventos transitorios en el tejido. Para los laboratorios que no tienen acceso a los componentes a menudo costosos y personalizados, los métodos computacionales pueden ampliar las capacidades de los microscopios convencionales. "Ese es el futuro de la microscopía autónoma: dejar que el microscopio decida cuándo, dónde y cómo actuar en eventos específicos", afirma **Kate McDole**, una bióloga involucrada en el desarrollo de microscopios inteligentes.

Mosquitos australianos que transmiten enfermedades

•••••
La dispersión es un parámetro crítico para las medidas exitosas de control de plagas, ya que determina la velocidad de movimiento a través de las áreas de control objetivo e influye en el riesgo de exposición humana. **Véronique Paris et al** utilizaron un enfoque genómico de población espacial a escala fina para investigar la ecología de dispersión y la estructura poblacional de *Aedes notoscriptus*, un importante mosquito transmisor de enfermedades en la península de Mornington, Australia. Tomaron muestras y criaron huevos de *Ae. notoscriptus* en dos puntos de tiempo de 170 trampas de hasta 5 km de distancia y datos genómicos generados de 240 individuos. También produjeron un borrador del ensamblaje del genoma de una colonia de laboratorio establecida a partir de mosquitos muestreados cerca del área de estudio. Encontraron baja estructura genética (F_{st}) y alta ascendencia en toda la región de estudio. Usando datos genéticos para identificar díadas de parientes cercanos, encontraron que los mosquitos se habían movido distancias de

>1 km en una generación, que es más de lo registrado anteriormente. Un análisis de autocorrelación espacial de distancias genéticas indicó similitud genética a >1 km de separación, una distancia diez veces mayor que para una población comparable de *Ae. aegypti*, de Cairns, Australia. Estos hallazgos apuntan a una alta movilidad de *Ae. notoscriptus*, destacando los desafíos de las estrategias de intervención localizadas. Un muestreo adicional dentro de la misma área 6 y 12 meses después del muestreo inicial mostró que los recuentos de huevos fueron relativamente consistentes a lo largo del tiempo, y que la variación espacial en los recuentos de huevos covarió con la variación espacial en el tamaño del vecindario (NS) de Wright. Como NS aumenta linealmente con la densidad de población, los recuentos de huevos pueden ser útiles para estimar la densidad relativa en *Ae. notoscriptus*. Los resultados resaltan la importancia de adquirir datos específicos de la especie al planificar medidas de control.

Paris, V., Rane, R.V., Mee, P.T. et al. Urban population structure and dispersal of an Australian mosquito (*Aedes notoscriptus*) involved in disease transmission. *Heredity* 130, 99–108 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41437-022-00584-4>

Disminuye el número de fármacos aprobados por la *US Food & Drug Administration* (FDA)



El número de aprobaciones de la FDA en 2022 fue el segundo más bajo desde 2014, cuando el número anual de aprobaciones se disparó sustancialmente en comparación con la década anterior. El Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos y el Centro de Evaluación e Investigación Biológica de la FDA aprobaron 43 nuevos medicamentos terapéuticos, incluida la segunda vacuna COVID-19 para obtener la aprobación completa de la FDA, Spikevax de *Moderna*. Este recuento está por debajo del promedio de 51 ETD por año para 2014-2021, tal vez en parte debido a factores estresantes relacionados con la pandemia y otros factores macroeconómicos, incluido el impacto de COVID-19 en los ensayos clínicos y las limitaciones de recursos en los patrocinadores biofarmacéuticos y la FDA.

Colaboración pública-privada para acelerar los descubrimientos terapéuticos relacionados con la insuficiencia cardíaca



La Asociación para Acelerar los Medicamentos en Insuficiencia Cardíaca está diseñada para ofrecer herramientas y conocimientos que permitan el desarrollo de nuevos enfoques para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, que se considera la mayor necesidad insatisfecha en medicina cardiovascular.

La insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada (ICFEp) representa ~50% de todos los casos de IC a nivel mundial, y la incidencia y prevalencia de ICFEp están aumentando. Los pacientes con ICFEp enfrentan un alto riesgo de mortalidad, hospitalizaciones recurrentes y reducción de la calidad de vida y la capacidad funcional. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha reducido de manera convincente la mortalidad en pacientes con ICFEp, y pocos ensayos han demostrado una reducción en el riesgo de hospitalización.

Un neuromarcador para el deseo de drogas y alimentos distingue a los consumidores de drogas

.....

El deseo es una característica central de los trastornos por uso de sustancias. Es un fuerte predictor del uso de sustancias y la recaída y está relacionado con comer en exceso, apostar y otros comportamientos desadaptativos. El deseo se mide a través del autoinforme, que está limitado por el acceso introspectivo y los contextos socioculturales. Los marcadores neurobiológicos del deseo son necesarios y faltan, y no está claro si el deseo de drogas y alimentos implica mecanismos similares. En tres estudios de imágenes de resonancia magnética funcional, **Leonie Koban**, **Tor D. Wager** y **Hedy Kober** utilizaron el aprendizaje automático para identificar un neuromarcador validado de forma cruzada que predice la intensidad autoinformada del deseo de drogas y alimentos inducido por señales. Este patrón, que denominaron *Neurobiological Craving Signature* (NCS), incluye cortezas ventromediales prefrontales y cinguladas, estriado ventral, áreas de asociación temporo-parietal, tálamo mediodorsal y cerebelo. Las respuestas de NCS a las señales de drogas *versus* alimentos discriminan a los usuarios de drogas *versus* a los no usuarios con un 82% de precisión. La NCS también está modulada por una estrategia de autorregulación. La transferencia entre neuromarcadores separados para el deseo de drogas y alimentos sugiere mecanismos neurobiológicos compartidos.

Koban, L., Wager, T.D. & Kober, H. A neuromarker for drug and food craving distinguishes drug users from non-users. *Nat Neurosci* 26, 316–325 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01228-w>

Los ratones de campo, genéticamente monógamos, se enamoran sin oxitocina y cuestionan a la “hormona del amor”



Los ratones de campo de las praderas editados genéticamente que no pueden detectar la oxitocina, la “hormona del amor”, todavía forman relaciones monógamas y cuidan a sus cachorros. El estudio desafía décadas de investigación que sugieren que los enlaces inusualmente fuertes de los ratones de campo de las praderas se debieron a la forma en que sus cerebros expresan los receptores de oxitocina. El estudio podría ayudar a los científicos a comprender el papel de la oxitocina en los seres humanos. Se ha probado como tratamiento para afecciones que pueden afectar el apego social. “Hay una especie de extraña similitud entre los comportamientos sociales del campañol de la pradera y los comportamientos sociales humanos”, dice el neurocientífico **Nirao Shah**. “Los ratones de campo de las praderas son una de las pocas especies de mamíferos que exhiben apego social”.

Los ratones de campo de las praderas se encuentran entre un pequeño grupo de mamíferos que muestran un apego social a largo plazo entre los compañeros de apareamiento. Muchos estudios farmacológicos muestran que la señalización a través del receptor de oxitocina (Oxtr) es crítica para la exhibición de la monogamia social en estos animales. **Kristen M. Berendzen et al.**, utilizaron mutagénesis CRISPR para generar tres líneas diferentes de topillo mutante Oxtr-null. Los mutantes de Oxtr mostraron un apego social tal que los machos y las hembras mostraron una preferencia de comportamiento por sus compañeros de apareamiento sobre un extraño del sexo

opuesto, incluso cuando se ensayaron utilizando diferentes configuraciones experimentales. Las madres que carecían de Oxtr dieron a luz cachorros viables, y los padres mostraron cuidado por sus crías y las criaron hasta la etapa de destete. Estudios revelan –sorprendentemente– que el apego social, el parto y el comportamiento parental pueden ocurrir en ausencia de señalización de Oxtr en ratones de campo de las praderas. Quizá la oxitocina no es la hormona del amor ni del apego social.

Las relaciones fuertes, específicas y sostenidas entre parejas y parientes son mostradas por un subconjunto fascinante, pero limitado, de especies en todo el reino animal. Tales apegos, que forman la base de sistemas sociales diversos y complejos, se observan en especies que han desarrollado la capacidad de formar vínculos duraderos entre individuos, lo que sugiere que son innatos con un fuerte componente genético subyacente. El progreso en la comprensión de las redes moleculares o neuronales que promueven el apego social se ha visto obstaculizado porque los organismos modelo genéticos tradicionales como *C. elegans*, *D. melanogaster*, *D. rerio* y *M. musculus* no muestran vínculos duraderos como adultos. Los autores usaron CRISPR en ratones de campo de las praderas (*Microtus ochrogaster*) para sondear las vías de señalización implicadas en el apego social.

Los ratones de campo de las praderas adultos exhiben un comportamiento de apego social tal que los compañeros de apareamiento forman un vínculo duradero

entre sí. Este comportamiento de apego, comúnmente conocido como unión de pareja, se ha observado en estudios etológicos en la naturaleza, así como en el entorno del laboratorio. Los ratones de campo unidos por parejas pasan tiempo juntos en estrecha proximidad (comportamiento de acurrucamiento) y muestran una preferencia social entre sí sobre un posible nuevo compañero de apareamiento. Desde hace tiempo se sabe que la señalización de neuropéptidos controla la visualización de comportamientos sociales en diversas especies. Las diferencias en las poblaciones neuronales reguladas por estas vías se correlacionan con variaciones entre especies en la estructura social. Curiosamente, la evolución de variados sistemas sociales complejos y comportamientos afiliativos, incluida la monogamia social, ha convergido repetidamente en las hormonas no aseptidicas oxitocina (Oxt) y arginina vasopresina (Avp) y sus ortólogos a través de filogenias.

Los estudios etológicos, utilizando trampas vivas de ratones de campo salvajes de las praderas, informaron que las parejas de apareamiento tienen más probabilidades de quedar atrapadas juntas de lo que se espera por casualidad. Estudios similares de especies estrechamente relacionadas, como los ratones de campo de pradera (*M. pennsylvanicus*), que no se unen por parejas, mostraron que las trampas vivas contenían animales individuales. Estudios posteriores demostraron que el comportamiento de unión de pares también se puede observar en un entorno de laboratorio. La unión de pareja se muestra como un conjunto de rasgos de comportamiento, el más comúnmente medido de los cuales es una preferencia por la pareja familiar sobre un nuevo extraño. Los animales vinculados por parejas prefieren acurrucarse con sus parejas en comparación con explorar congéneres desconocidos

del sexo opuesto. Tal preferencia de pareja también va acompañada de agresión hacia congéneres desconocidos del sexo opuesto, lo que indica el rechazo activo de posibles nuevas parejas.

Los estudios comparativos entre especies de topillo socialmente monógamas y no monógamas revelaron diferencias sorprendentes en la expresión del receptor de oxitocina (Oxtr) en regiones cerebrales consideradas importantes para el apego social e implicaron la variación natural dentro de las especies en aspectos específicos de la unión de parejas y los comportamientos de apego. Los estudios farmacológicos de múltiples grupos han demostrado que Oxt es suficiente para inducir el comportamiento de unión de pares en ratones de campo ingenuos y la administración de antagonistas de Oxtr induce la pérdida de estos comportamientos. Las manipulaciones virales de la expresión de Oxtr en regiones específicas del cerebro de los ratones de campo de las praderas también recapitulan los hallazgos de tales estudios farmacológicos. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren un papel crítico para la señalización de Oxt a través de su receptor afín, Oxtr, en la conducción de comportamientos de unión de pares en esta especie.

Los ratones de campo de las praderas, similares a muchos otros animales que muestran un comportamiento de unión de pareja, exhiben cuidado biparental de sus crías, y se cree que la señalización de Oxt también controla estos comportamientos. La oxitocina también es crítica para la bajada de leche, la liberación reflexiva de leche desencadenada por estímulos sensoriales asociados con la succión. Todos los cachorros nacidos de ratones hembra nulos para Oxt u Oxtr mueren poco después del nacimiento debido a la falla completa

de la bajada de leche. Además de este papel en la lactancia, la estimulación de las neuronas que expresan Oxt en ratones hembra vírgenes induce comportamientos de recuperación de cachorros típicos de las hembras lactantes. Por lo tanto, décadas de investigación implican tanto a Oxt como a su receptor afín Oxt_r en un gran repertorio de comportamientos de crianza.

Para probar el requerimiento genético de Oxt_r en la unión de parejas y los comportamientos parentales, los autores emplearon un enfoque basado en CRISPR para generar

ratones de campo de pradera mutantes nulos para este receptor. Sorprendentemente, los ratones de campo de las praderas machos y hembras homocigotos para cada uno de los tres alelos distintos de pérdida de función de Oxt_r mostraron unión de pares. Además, observaron que las hembras nulas de Oxt_r eran capaces de criar cachorros hasta el destete. Por lo tanto, contrariamente a las suposiciones anteriores, la unión de parejas y los comportamientos parentales en los ratones de campo de las praderas no requieren la función de Oxt_r.



DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.011>

Kristen M. Berendzen et al. Oxytocin receptor is not required for social attachment in prairie voles. *Neuron*, January 27, 2023.

Reino Unido lanza una campaña piloto de secuenciación del genoma completo para bebés



Actualmente en el Reino Unido, las pruebas de punción en el talón detectan nueve afecciones específicas en recién nacidos. El nuevo programa, el más grande de su tipo en el mundo, secuenciará los genomas de 100 000 bebés recién nacidos. El objetivo es definir si la secuenciación del genoma completo puede detectar 200 trastornos que afectan a 3000 bebés nacidos cada año en el Reino Unido. La atención se centrará en las condiciones en las que existen intervenciones que podrían reducir la discapacidad o potencialmente evitar daños; por ejemplo, cambios en la dieta o suplementos vitamínicos, dice **Mark Caulfield**, subdirector de salud de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad Queen Mary de Londres, quien dirige el programa. El programa será voluntario y se ejecutará junto con la prueba de punción en el talón.

UK launches whole-genome sequencing pilot for babies. Nat Biotechnol 41, 4 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41587-022-01644-0>

Edición del genoma más allá de los bebés CRISPR

.....
Comienza la Tercera Cumbre Internacional sobre Edición del Genoma Humano de marzo en Londres. La última cumbre, en 2018, se convocó el día después de que el biofísico **He Jiankui** anunciara que había editado los genomas de tres embriones, lo que resultó en el nacimiento de los “bebés CRISPR”, y finalmente lo llevó a prisión durante tres años. Los investigadores no esperan que revelaciones similares sacudan los procedimientos de este año, ya que existe un amplio consenso en el campo de que la tecnología no está lista para su uso en embriones humanos. Otros dilemas éticos, como la forma en que las terapias de edición del genoma, la primera de las cuales podría aprobarse a finales de este año, podrían hacerse ampliamente accesibles, estarán en discusión.

Los investigadores tienen que discutir sobre los últimos avances en el despliegue de técnicas como CRISPR-Cas9 para tratar enfermedades genéticas, y contemplar la posible aprobación de la primera terapia de edición del genoma a finales de este año. A pesar de ese futuro tentador, será imposible sacudir la sombra proyectada por la cumbre anterior, en 2018.

Casi cinco años después, los investigadores dicen que no esperan una revelación similar en la cumbre de este año, aunque solo sea porque la experiencia de He disuadirá a los investigadores deshonestos de hacer públicos los controvertidos experimentos de edición del genoma. Pero eso no significa que tales experimentos no estén sucediendo: “No me sorprendería si hubiera otros niños que se hayan creado con CRISPR-Cas9 en los años posteriores a 2018”, dice **Eben Kirksey**, antropólogo médico de la Universidad de Oxford, Reino Unido.

Desde entonces, los aspectos tecnológicos del uso de la edición del genoma para alterar embriones humanos con fines reproductivos no han cambiado fundamentalmente, dice **Robin Lovell-Badge**, biólogo reproductivo del Instituto Francis Crick en Londres que preside la cumbre. “Todavía es una técnica insegura”, dice, haciéndose eco de un consenso científico generalizado de que la tecnología de edición del genoma no está lista para su uso en embriones humanos.

En los años transcurridos desde las revelaciones de He, los investigadores han descubierto más preocupaciones sobre el uso de CRISPR-Cas9 en embriones, incluido que puede barajar grandes segmentos de cromosomas. Esto se suma a otros problemas potenciales con la técnica, incluida la posibilidad de causar cambios genéticos no deseados y de generar un feto con un mosaico de células editadas y no editadas.

Desde un punto de vista regulatorio, muchos países, incluido Estados Unidos, aún no tienen marcos de gobernanza sólidos para garantizar que los embriones editados no se implanten. En febrero, China publicó nuevas directrices sobre conducta ética en la investigación biológica y médica. Estos abordan la necesidad de informar a los participantes del estudio sobre los riesgos potenciales y proporcionan una descripción detallada de cómo deben funcionar las juntas de revisión ética, dice **Joy Zhang**, socióloga de la Universidad de Kent en Canterbury, Reino Unido. Pero todavía confían en el modelo

convencional de investigación médica basado en hospitales, institutos de investigación y universidades. “Ignoran el hecho de que en realidad, cada vez más, las empresas privadas o incluso los individuos pueden iniciar un proyecto de investigación que podría ser bastante perjudicial y bastante vanguardista”, dice. “Necesitamos repensar cómo gobernamos”.

Eso incluye reconocer que las restricciones sobre cómo se pueden gastar los fondos de investigación del gobierno podrían tener una influencia decreciente en el comportamiento de los investigadores, dice Zhang. Desde su liberación de prisión, He ha estado cortejando a inversores privados para respaldar un nuevo proyecto de terapia génica para la distrofia muscular de Duchenne. “La pregunta más importante que He Jiankui ha planteado no fue tanto la creación de bebés de diseño *per se*, sino el hecho de que hay un número creciente de prácticas científicas que están fuera de las instituciones científicas convencionales”, dice Zhang. Además, las regulaciones nacionales no toman en consideración el posible alcance internacional de la edición del genoma hereditario, dice **María de Jesús Medina Arellano**, abogada de derechos humanos de la Universidad Nacional Autónoma de México en la Ciudad de México. “No es que no haya leyes. Hay muchas leyes”, dice. “Necesitamos cambiar el enfoque de la aplicación. Esto debe considerarse una jurisdicción internacional”.

Los investigadores que desarrollan técnicas para editar genomas en células no reproductivas o somáticas también están luchando con un dilema futuro: cómo garantizar que las terapias sean ampliamente accesibles. En 2018, hubo muy pocos ensayos de terapias de edición del genoma somático; ahora hay más de 100, dice Lovell-Badge. Pero los precios de las terapias genéticas existentes se están disparando, lo que está haciendo que los investigadores se preocupen de que las terapias de edición del genoma sean igualmente inasequibles para gran parte del mundo. En noviembre, la FDA aprobó una terapia génica para tratar la hemofilia que tiene un precio de 3.5 millones de dólares por tratamiento.

En la agenda científica está el analizar formas de garantizar el acceso en países de ingresos bajos y medios, un tema de particular preocupación este año, ya que los reguladores de los Estados Unidos, el Reino Unido y la Unión Europea sopesan una solicitud de *Vertex Pharmaceuticals* en Boston, Massachusetts, y *CRISPR Therapeutics* en Zug, Suiza, para aprobar una terapia CRISPR-Cas9 para la enfermedad de células falciformes, una condición genética que afecta principalmente a personas de ascendencia africana, India o del Medio Oriente. El tratamiento podría convertirse en la primera terapia de edición del genoma en ser aprobada, pero los investigadores están observando ansiosamente para ver cuánto costará.

Durante el último año y medio, el cardiólogo **Kiran Musunuru** de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia y sus colegas han estado desarrollando una terapia de edición del genoma para la enfermedad genética fenilcetonuria. El equipo está aprovechando las variaciones del sistema CRISPR-Cas9 original que, a diferencia de CRISPR-Cas9, no implican la creación de roturas de doble cadena en el ADN. Se espera que estas técnicas, llamadas edición de base y edición principal, puedan producir terapias de edición del genoma más seguras. Pero Musunuru dice que es importante abordar la cuestión de la asequibilidad al principio del desarrollo.

Las tecnologías de edición del genoma también deben adaptarse a secuencias específicas de ADN. La relativa escasez de información sobre tales secuencias de individuos de ascendencia no europea podría dejar a las regiones del mundo sin acceso a terapias de edición del genoma que funcionen para ellas.

Un desarrollo que podría facilitar el acceso en los países de ingresos bajos y medianos es el esfuerzo por ampliar la capacidad de fabricación de vacunas en el sur global. Algunas vacunas de ARNm contra COVID-19 dependen de una nanopartícula lipídica para proteger la cadena de ARNm y ayudarla a penetrar en las membranas celulares. Es posible que las terapias de edición del genoma, que también usan fragmentos de ARN, involucren sistemas de administración similares, por lo que podrían usar la misma tecnología fundamental.



doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00625-w>

El ensayo de Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer cultiva la confusión

•••••

El ensayo clínico de fase III Clarity AD de lecanemab, un anticuerpo dirigido a amiloide, mostró un pequeño beneficio clínico en personas con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, quedan varias preguntas con respecto a la verdadera relevancia clínica, seguridad y accesibilidad de lecanemab en esta población de pacientes.

Como se informó recientemente en *The New England Journal of Medicine* (van Dyck, C. H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>, 2022), el ensayo de fase III Clarity AD demostró los beneficios clínicos potenciales de lecanemab, un anticuerpo monoclonal contra las protofibrillas de β amiloide (A β), en personas con enfermedad de Alzheimer (AD) temprana. Aunque este hallazgo representa un hito importante en la búsqueda de terapias antiamiloides efectivas, una evaluación exhaustiva de los datos es importante para guiar la toma de decisiones basada en la evidencia por parte de los reguladores, médicos y pagadores y para determinar si este medicamento representa un avance verdaderamente significativo para los pacientes con AD.

El ensayo Clarity AD incluyó a 1795 individuos con EA temprana (definida como deterioro cognitivo leve [DCL] o demencia leve debido a la EA) que fueron asignados al azar para recibir lecanemab intravenoso (n=898) o placebo (n=897). Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del lecanemab sobre placebo en el resultado primario (la puntuación *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB)— y en los resultados secundarios, incluida la subescala cognitiva de la *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog14), la *Alzheimer's Disease Composite Score* (ADCOMS) y el *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for MCI* (ADCS-MCI-ADL).

La convergencia de los resultados a través de múltiples puntos finales clínicos, junto con la demostración de que el fármaco redujo robustamente los niveles de A β cerebral, sugieren un compromiso objetivo con el proceso de la enfermedad. Sin embargo, estos resultados no son inconsistentes con ensayos previos que produjeron resultados negativos, pero en los que las estimaciones de incertidumbre incluyeron el potencial de beneficios clínicos pequeños. Estas diferencias pequeñas, pero estadísticamente significativas, podrían reflejar sesgos desde la pérdida hasta el seguimiento o el desenmascaramiento funcional, efectos que tienden a acentuarse en ensayos con tamaños de muestra grandes. La tasa general de abandono de los participantes en Clarity AD fue del 17.2%, y los pacientes asignados al tratamiento activo tuvieron más probabilidades de interrumpir el agente del ensayo debido a un evento adverso que los que recibieron placebo (6.9% versus 2.9% de los participantes). Los investigadores informan que los análisis de sensibilidad se realizaron utilizando la imputación de los datos faltantes con los valores medios del grupo placebo en cada visita. A los 18 meses, el resultado primario de las diferencias en la puntuación CDR-SB se atenuó en comparación con el análisis primario (-0.39 versus -0.45 puntos), pero aún fue estadísticamente significativo, favoreciendo al fármaco sobre placebo.

Un análisis exploratorio preespecificado probó si el fármaco desaceleró la progresión de la enfermedad, definida como un aumento en la puntuación global de CDR de al menos 0.5 puntos en dos visitas consecutivas, lo que indica un empeoramiento clínico. Según los investigadores, los resultados “favorecieron numéricamente al lecanemab sobre el placebo”. Sin embargo, el análisis no incluyó intervalos de confianza del 95% para el cociente de riesgos instantáneos informado de 0.69 a favor de lecanemab.

Una fuente clave de sesgo que puede influir en los resultados de los ensayos de inmunoterapia dirigida a amiloide es un evento adverso común relacionado con el tratamiento denominado anomalías de imagen relacionadas con amiloide (ARIA). ARIA requiere vigilancia adicional de MRI y puede requerir la suspensión del tratamiento hasta que los síntomas se resuelvan. Clarity AD reportó dos tipos de ARIA: ARIA con edema o derrames (ARIA-E) y ARIA con microhemorragias cerebrales, macrohemorragias cerebrales o siderosis superficial (ARIA-H). Las incidencias notificadas de ARIA en los grupos de lecanemab y placebo fueron del 12.6% y 1.7%, respectivamente, para ARIA-E y del 17.3% y 9.0%, respectivamente, para ARIA-H. Además, el 26.4% del grupo de lecanemab experimentó reacciones relacionadas con la perfusión en comparación con el 7.4% del grupo de placebo.

Para abordar el riesgo de desenmascaramiento funcional, los investigadores repitieron su análisis de las diferencias grupales en la puntuación CDR-SB después de censurar los datos obtenidos posteriormente a la aparición de ARIA-E. Los resultados fueron generalmente consistentes con el análisis primario. Sin embargo, al igual que con los datos de ensayos previos del fármaco antiamiloides aducanumab, el revisor estadístico de la FDA señaló que tales análisis de datos censurados tienen limitaciones sustanciales, ya que pueden romper la aleatorización y/o crear un desequilibrio en las distribuciones de seguimiento para los grupos de tratamiento y placebo. Esto es especialmente cierto en el caso de los análisis de sensibilidad en los subgrupos definidos por eventos posteriores a la aleatorización, en los que los eventos adversos, como la ARIA o las reacciones relacionadas con la infusión, están fuertemente asociados con la exposición al fármaco. Además, los análisis de sensibilidad en el ensayo de lecanemab no tuvieron en cuenta el posible desenmascaramiento debido a reacciones relacionadas con la infusión o ARIA-H.

El protocolo del ensayo especificaba que la ARIA y las reacciones relacionadas con la perfusión debían ser monitorizadas por un equipo médico independiente y que los evaluadores de la evaluación clínica desconocían las evaluaciones de seguridad y las asignaciones de grupos de ensayo. Aunque estas precauciones son importantes, no mitigan el riesgo de que los pacientes y cuidadores puedan estar sesgados por los efectos percibidos del medicamento al proporcionar sus impresiones subjetivas de los

cambios en las capacidades funcionales. Estos informes subjetivos son componentes clave de las puntuaciones de resultado de los ensayos primarios y secundarios que se utilizaron en Clarity AD.

El beneficio del tratamiento de 0.45 puntos en la puntuación CDR-SB de 18 puntos está muy por debajo de la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) en los ensayos clínicos de EA. En un análisis retrospectivo del *National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Dataset*, los investigadores de *Eli Lilly* propusieron que el MCID en el CDR-SB debería ser 0.98 para pacientes con DCL debido a EA y 1.63 para pacientes con EA leve. Del mismo modo, utilizando datos de un estudio multicéntrico de fase III de 3 años en pacientes con DCL, los investigadores de *Roche* estimaron recientemente los MCID en 1,0-2,5 puntos en la puntuación CDR-SB y 2-5 puntos en el ADAS-cog durante 1 año.

En el pequeño número de participantes con ARIA-E sintomática (2.8% del grupo de tratamiento), los síntomas más frecuentes fueron cefalea, alteración visual y confusión. Las macrohemorragias (que miden más de 10 mm) ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de lecanemab (cinco pacientes; 0.6%) que en el grupo de placebo (un paciente; 0.1%). Aunque no se atribuyeron muertes a lecanemab durante el ensayo, se han notificado al menos dos muertes durante la extensión abierta. Se cree que estos ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante o trombolítico concomitante.

La atrofia cerebral acelerada después de las inmunoterapias antiamiloides ha sido ignorada en gran medida por los desarrolladores y reguladores de medicamentos. Dado que el aumento del volumen ventricular es un biomarcador de imagen establecido de la progresión de la EA y se asocia tanto a la gravedad del deterioro cognitivo como a la patología de la EA, es vital que los desarrolladores de fármacos demuestren que estos cambios no son indicativos de un empeoramiento de la neurodegeneración después del tratamiento. En consecuencia, el hecho de que los investigadores de Clarity AD aún no hayan informado ningún resultado de los análisis volumétricos de resonancia magnética o las asociaciones de los cambios en el volumen cerebral con los resultados cognitivos es decepcionante.

En una nota más positiva, el ensayo Clarity AD ha logrado un progreso sustancial hacia el reclutamiento de un grupo diverso de pacientes, con más del 20% de los participantes en América del Norte, Europa y Asia de etnia no blanca. De los participantes estadounidenses, el 4.5% eran negros y el 22.5% eran hispanos. Sin embargo, la generalización de los hallazgos de ensayos clínicos cuidadosamente controlados a la práctica clínica del mundo real aún no se ha confirmado. Es importante considerar la capacidad de los sistemas de atención de salud para proporcionar la infraestructura y la capacidad para examinar a los pacientes a través de imágenes de PET amiloide cerebral

y/o ensayos de líquido cefalorraquídeo, obtener imágenes de resonancia magnética iniciales y de seguimiento y administrar infusiones intravenosas durante un período de tratamiento indeterminado.

En resumen, aunque el ensayo de lecanemab potencialmente brinda esperanza a millones de personas con EA, existe una necesidad urgente de mayor claridad para determinar si los hallazgos representan un avance significativo en nuestros esfuerzos para abordar el desafío de salud pública global de la demencia.

van Dyck, C. H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948> (2022).

Ackley, S. F. et al. Effect of reductions in amyloid levels on cognitive change in randomized trials: instrumental variable meta-analysis. *BMJ* 372, n156 (2021).

Gleason, A., Ayton, S. & Bush, A. I. Unblinded by the light: amyloid-related imaging abnormalities in Alzheimer's clinical trials. *Eur. J. Neurol.* 28, e1 (2021).

Center for Drug Evaluation and Research. Aduhelm (aducanumab) FDA statistical review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022568Orig1s000StatR.pdf (2021).

Piller, C. Second death linked to potential antibody treatment for Alzheimer's disease. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.adf9701> (2022).

Canevelli, M. et al. "Real world" eligibility for aducanumab. *J. Am. Geriatr. Soc.* 69, 2995–2998 (2021).

Thambisetty, M., Howard, R. Lecanemab trial in AD brings hope but requires greater clarity. *Nat Rev Neurol* 19, 132–133 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00768-w>.

El sobrecoste de la Resonancia Magnética y la marginación de los países pobres por inaccesibilidad al diagnóstico por imagen



Cincuenta años después de que se publicara el fundamento tecnológico de la resonancia magnética, los escáneres de resonancia magnética siguen siendo caros y poco prácticos en muchos países. El acceso a esta tecnología es imposible en muchos países pobres, incrementando con ello la desigualdad en atención sanitaria entre países pobres y ricos. Ante esta dificultad, un equipo pionero trabaja en África para hacer equipos más pequeños y menos costosos.

La hidrocefalia es la razón más común para la neurocirugía en niños en todo el mundo; hay casi 200 000 casos cada año sólo en el África subsahariana. Los cirujanos operan para desviar el líquido cefalorraquídeo, pero los procedimientos a menudo fallan y se necesitan imágenes de seguimiento. Otras formas de escaneo y monitoreo no son prácticas para esta condición: el ultrasonido no puede penetrar en los cráneos de los niños mayores de dos años y los rayos X conllevan un riesgo de radiación. La resonancia magnética se ajusta a la factura.

La resonancia magnética es una parte indispensable de la atención clínica, con más de 100 millones de exploraciones realizadas anualmente en todo el mundo y alrededor de 50 000 máquinas en hospitales y clínicas. Sin embargo, las personas en los países de ingresos bajos y medios (PIBM) tienen un acceso limitado a esta tecnología, a pesar de constituir más del 70% de la población mundial. Por ejemplo, en promedio hay 0.7 escáneres de resonancia magnética por millón de personas en África, en comparación con 55 por millón de personas en Japón, 40 en los Estados Unidos y 35 en Alemania. La mayoría de los sistemas se

encuentran en las grandes ciudades, distantes de las poblaciones rurales. De los escáneres en África, el 39% utiliza hardware y software obsoletos.

Los escáneres de resonancia magnética son caros: cuesta varios millones de dólares estadounidenses comprar, instalar, mantener y operar una máquina. Requieren un imán superconductor de un par de metros de largo, que pesa entre 5 y 10 toneladas, enfriado por helio líquido y alojado en una habitación blindada para reducir la interferencia electromagnética. Los escáneres necesitan una potente fuente de energía y agua fría para enfriar otros componentes. Los técnicos altamente capacitados son esenciales. Las actualizaciones de software y hardware cuestan de decenas a cientos de miles de dólares estadounidenses cada año. Todo esto está fuera del alcance de los entornos de investigación, educación y atención médica en los PIBM.

Lo que estas naciones necesitan, en cambio, son sistemas de resonancia magnética completamente rediseñados que puedan configurarse y ejecutarse fácilmente en entornos rurales y centros de salud secundarios. Los médicos locales deben tener confianza en su uso para diagnosticar y tratar afecciones comunes que amenazan la vida.

Un equipo multidisciplinario del Centro Médico de la Universidad de Leiden en los Países Bajos y la Universidad de Ciencia y Tecnología de Mbarara en Uganda han colaborado con investigadores en Paraguay, España, Estados Unidos y Alemania para desarrollar y promover sistemas de resonancia magnética asequibles en los PIBM.

El principio detrás de la resonancia magnética fue publicado hace 50 años en *Nature* por **Paul Lauterbur**, un químico de los Estados Unidos que compartió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2003 con **Peter Mansfield**, un físico británico. Las máquinas de resonancia magnética convencionales utilizan potentes imanes superconductores para polarizar los núcleos de hidrógeno en el tejido. Los pulsos de ondas de radio interactúan con los núcleos polarizados, generando un voltaje en los detectores colocados alrededor del paciente. Los algoritmos convierten estas señales en imágenes en las que los médicos pueden distinguir entre tejidos sobre la base de características como el contenido de agua o proteínas y la rigidez. Un sistema de resonancia magnética compacto y portátil no se puede construir simplemente reduciendo los diseños existentes o reemplazando los componentes con alternativas más baratas. Pero las máquinas pequeñas se pueden optimizar para monitorizar condiciones específicas como la hidrocefalia.

Para empezar, el imán superconductor se puede reemplazar con un pequeño imán permanente, que generalmente está hecho de aleaciones de neodimio, boro, hierro o samario y cobalto. Tales imanes producen un campo mucho más débil (0.05 a 0.1 Tesla) que las máquinas convencionales (1.5 o 3 Tesla), y cientos a miles de veces menos señal.

Los componentes eléctricos deben rediseñarse para funcionar con menos energía y sin electricidad o baterías. Los algoritmos de procesamiento de imágenes y el hardware deben ser capaces de corregir el ruido externo, de modo que no se necesite blindaje. Y el software debe ser fácil de operar con una capacitación mínima.

En los últimos diez años, varios grupos han desarrollado dos tipos de sistemas de resonancia magnética de bajo campo. Una versión consta de miles de pequeños imanes (de unos pocos centímetros o menos de diámetro) configurados para optimizar la fuerza y la uniformidad del campo magnético alrededor del paciente. El sistema, un barril de aproximadamente 50 cm de largo y 50 cm de diámetro, con un diámetro interior abierto de 31 cm de ancho, es relativamente ligero (alrededor de 75

kilogramos) y se puede ensamblar en módulos sin herramientas o equipos especializados. El sistema se puede colocar en la cabecera de una cama de hospital y el paciente se desliza en ella. Este escáner puede ser transportado a través de un hospital, cargado en un automóvil y operado utilizando software de código abierto. El segundo diseño es más simple y consta de dos discos de unos pocos centímetros de grosor y 60-95 cm de diámetro. Los discos están hechos de material magnético unidos por uno o dos yugos de hierro, colocados por encima y por debajo de la cabeza del paciente. Este sistema, sin embargo, requiere equipo especializado para ensamblar, pesa varios cientos de kilogramos y tiene que ser movido en un carro motorizado. La empresa estadounidense *Hyperfine* en Guilford, Connecticut, ha comercializado este último diseño, que actualmente se utiliza junto con los sistemas típicos de resonancia magnética en unidades de cuidados intensivos y departamentos de emergencia, principalmente en los Estados Unidos. Se ha probado en personas con hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple y lesiones cerebrales. La Fundación Bill y Melinda Gates planea colocar más de 45 sistemas de este tipo en los PIBM para ayudar a los investigadores a comprender y abordar los impactos de la salud materna e infantil, la desnutrición y las enfermedades en el desarrollo del cerebro infantil. Se han desarrollado plataformas de investigación similares en China y Hong Kong. Actualmente, ambos sistemas son capaces de obtener imágenes del cerebro con una resolución de alrededor de 2 milímetros en 10 minutos. En comparación, un escáner de resonancia magnética convencional podría resolver estructuras de menos de un milímetro en unos pocos minutos. Aunque el rendimiento de los sistemas de bajo campo es suficiente para condiciones sencillas como la hidrocefalia, se puede mejorar. Los investigadores deben diseñar detectores más sensibles, aumentar el contraste de la imagen y desplegar métodos avanzados de reconstrucción de imágenes, por ejemplo, utilizando inteligencia artificial (IA). También deben garantizar que los sistemas funcionen de manera fiable, robusta y reproducible en condiciones ambientales desafiantes que probablemente se encuentren, por ejemplo, en entornos rurales en PIBM.

La resonancia magnética convencional es una práctica especializada, generalmente manejada por radiólogos que están familiarizados con todos los matices. Para la aceptación de los PIBM, es crucial que los médicos vean la tecnología de resonancia magnética de bajo campo como “tecnología inteligente” en lugar de “baja tecnología”, y no solo como una alternativa barata a los sistemas utilizados en los países de altos ingresos (HIC). Construir esta confianza requiere que los médicos y científicos compartan su comprensión de la información contenida en las imágenes “más granuladas” obtenidas con la resonancia magnética de bajo campo. Actualmente hay poco conocimiento y pocos datos sobre cómo usar estos dispositivos clínicamente. Los científicos de resonancia magnética deben asegurarse de que la calidad de las imágenes de bajo campo sea robusta y reproducible y que, al igual que con los escáneres convencionales, cualquier artefacto no clínico sea fácil de detectar. Las interfaces de usuario simples deben diseñarse y mejorarse trabajando con médicos y técnicos en los PIBM.

Los escáneres comerciales de resonancia magnética utilizan software y hardware patentados. Esto limita la medida en que los físicos e ingenieros médicos pueden entender y reparar estos sistemas. Muchos lugares no tienen tal experiencia disponible localmente. La OMS estima que el 70% de los equipos médicos donados a los PIBM no se pueden utilizar debido a una capacitación insuficiente.

El uso de inteligencia artificial (IA) para detectar anomalías simples en las imágenes médicas puede mejorar los resultados y ahorrar costos en países donde la capacitación es de difícil acceso. La IA también podría ser útil para el “cambio de tareas”, en el que las enfermeras y los técnicos médicos asumen roles típicamente ocupados

por médicos. Sin embargo, la mayoría de las aplicaciones actuales de IA, tanto comerciales como de investigación, están dirigidas a otras circunstancias. Los algoritmos eficientes de IA para escáneres de bajo campo en PIBM deben personalizarse para equipos específicos y capacitarse en imágenes locales. Los datos de los HICs podrían no ser relevantes para las poblaciones en los PIBM, debido a los diferentes espectros de la enfermedad, la genética y las diferencias ambientales. Se deben considerar las leyes locales de privacidad de datos, ya que varían según el país. Las imágenes de otros tipos de exploración (como la tomografía computarizada) que se usan más ampliamente en los PIBM se pueden incorporar a los datos de entrenamiento. Eventualmente, los sistemas de resonancia magnética de bajo campo podrían ser fundamentales para aumentar el tamaño y la diversidad de los conjuntos de datos de entrenamiento de IA, ya que estos dispositivos se pueden llevar a los hogares de los pacientes.

Los gobiernos de los Estados Unidos y Europa priorizan la instrumentación de alta gama que beneficia directamente a sus residentes. La investigación que simplifica los instrumentos, particularmente para su uso en PIBM, se considera una prioridad menor. Las fundaciones filantrópicas son más receptivas, pero tienen sus propias prioridades y pueden ser difíciles de acceder sin los contactos adecuados. Esta brecha de financiamiento podría deberse a la falta de conocimiento de las necesidades médicas en los PIBM. Menos del 1% de los asistentes a las principales reuniones de investigación y radiológica de MRI provienen de instituciones en LMIC. Del mismo modo, las publicaciones de investigación sobre MRI de los PIBM representan menos del 1% de la producción mundial, y la mayoría proviene de colaboraciones con científicos en centros de alta tecnología.



Johnes Obungoloch (centro) y su equipo con un imán utilizado en un escáner de resonancia magnética de bajo campo.
Crédito: Wouter Teeuwisse y Tom O'Reilly, Andrew Webb & Johnes Obungoloch.

Nature 615, 391-393 (2023).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00759-x>

El edulcorante común sucralosa suprime el sistema inmunitario



Altas dosis de sucralosa, un potente sustituto del azúcar sin calorías, que es 600 veces más dulce que la sacarosa, reducen las respuestas inmunes en ratones, según un estudio. Los investigadores no investigaron los efectos del edulcorante en humanos, y dicen que es poco probable que el consumo normal de sucralosa sea perjudicial. Pero los resultados, publicados sugieren que el edulcorante tiene un claro efecto biológico más allá de estimular el sabor. Los sustitutos del azúcar están relacionados con la obesidad. La idea de que los edulcorantes simplemente se lavarían a través de nuestro cuerpo y solo engañarían a la lengua es enteramente falsa. Los edulcorantes artificiales han sido objeto de escrutinio en las últimas décadas, porque los investigadores han descubierto que algunos sustitutos del azúcar tienen efectos biológicos, como alterar los microbios intestinales de las personas. Para investigar si la sucralosa también tiene un efecto sobre el sistema inmunológico, **Fabio Zani**, biólogo molecular del Instituto Francis Crick en Londres y sus colegas llevaron a cabo pruebas de laboratorio en las que las células inmunes llamadas células T, tomadas de ratones y humanos, fueron expuestas al edulcorante. Encontraron que la sucralosa afectó la capacidad de las células T para replicarse y especializarse. Para ver si el efecto era el mismo en animales vivos, los investigadores dieron a los ratones botellas de agua que contenían una dosis de sucralosa que es el equivalente en roedores de la ingesta máxima segura en humanos, un estándar establecido

por las autoridades reguladoras como la FDA. Los ratones tenían una infección bacteriana o un tumor, lo que permitió al equipo ver qué tan sensibles eran sus sistemas inmunológicos. Estos ratones mostraron respuestas de células T deterioradas, en comparación con los ratones en grupos de control que recibieron agua u otros edulcorantes. Cuando el equipo dejó de dar sucralosa a los ratones, sus respuestas de células T comenzaron a recuperarse. El edulcorante parece afectar solo a las células T, y no a otras células inmunitarias, como las células B o las células mieloides, y no se acumula dentro de las células T. La sucralosa puede afectar la fluidez de las membranas celulares, lo que podría dificultar la comunicación de las células T.

Los efectos de la sucralosa en el sistema inmunológico no son inherentemente negativos. Los resultados resaltan la posibilidad de que el edulcorante algún día pueda usarse terapéuticamente para tratar afecciones autoinmunes. Para probar esta teoría en animales, los investigadores administraron altas dosis del edulcorante a ratones que fueron criados para estar predispuestos a la diabetes tipo 1, una condición autoinmune que hace que las células T ataquen las células pancreáticas. Después de aproximadamente 30 semanas, solo alrededor de un tercio de los ratones que recibieron el edulcorante desarrollaron diabetes; por el contrario, todos los ratones que recibieron solo agua habían desarrollado la condición.

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00784-w>

Zani, F. et al. Nature <https://www.nature.com/articles/s41586-023-05801-6> (2023).

Un enorme genoma de habas podría mejorar los rendimientos de un cultivo infrutilizado



Se ha generado un genoma de referencia de alta calidad para el haba. La secuencia podría usarse para identificar formas de aumentar el rendimiento, mejorar la resistencia a las plagas y más.

Las legumbres como las habas (*Vicia faba*) fueron llamadas las “corredoras lentas de la Revolución Verde”, porque, a diferencia de los cereales básicos como el arroz, el trigo y el maíz, los rendimientos de las leguminosas se beneficiaron poco de los cambios en el mejoramiento y la agricultura. Las herramientas emergentes para el mejoramiento de cultivos, como la selección genómica, están comenzando a permitir desbloquear el potencial de estos cultivos infrutilizados, lo que permite una rápida mejora de los rendimientos incluso frente al cambio climático y la inseguridad alimentaria generalizada.

Pero aunque la secuenciación del genoma completo y las formas relacionadas de caracterización genética de alto rendimiento se han convertido en rutina en cultivos como el arroz, ha sido un desafío aplicarlos a especies que tienen genomas grandes, como la haba. **Jayakodi et al** informan sobre el primer genoma de alta calidad a escala cromosómica para habas.

Las habas son una fuente de alimento clave en muchas partes del mundo. Están bien adaptados a una variedad de climas que abarcan considerables gradientes de precipitación y temperatura (desde las tierras altas tropicales hasta las latitudes altas). Pueden ayudar a satisfacer la necesidad de proteína vegetal en regiones donde faltan otras opciones, en las tierras altas de Etiopía, por ejemplo, donde las habas muestran una mayor tolerancia al frío que otras legumbres cultivadas. Incluso en regiones donde prosperan una variedad de leguminosas, las habas pueden permitir a los agricultores alargar las rotaciones de cultivos, proporcionando a las personas una rica fuente de proteínas y a los suelos nitrógeno capturado biológicamente, que puede actuar como fertilizante (las habas son uno de los cultivos de leguminosas más eficientes para dicha fijación de nitrógeno). Además, el alargamiento de la rotación de cultivos reduce la

probabilidad de que las enfermedades y plagas se arraiguen.

Una secuencia para el genoma del frijol ancho mejoraría el potencial de este cultivo. Sin embargo, su genoma tiene la friolera de 13 gigabases (Gb) de largo, aproximadamente 4 veces el tamaño del genoma humano y más grande que la mayoría de los otros genomas de cultivos. Como tal, su secuenciación se ha retrasado casi una década con respecto a la de legumbres como la soja, el garbanzo y el frijol común (*Phaseolus vulgaris*).

Los algoritmos mejorados para el ensamblaje del genoma y la disminución del coste de las tecnologías de secuenciación de lectura larga fueron las claves del éxito de Jayakodi y sus colegas. Los autores ensamblaron su genoma utilizando datos de secuencia de una cepa endogámica de haba. Luego usaron esta secuencia como referencia, que compararon con secuencias de 197 cultivos de un panel elegido por su diversidad de rasgos. Con estos datos de comparación, los autores analizaron la base genética de la variación en el tamaño de la semilla y el color de una marca llamada hilio, rasgos que son valiosos para el cultivo de nuevos cultivos de habas de mayor valor de mercado. Luego construyeron herramientas para aprovechar la variación genética entre cultivos, por ejemplo, integrando mapas físicos y genéticos anteriores hechos de cruces entre diferentes habas en una sola plataforma en línea (<https://pulses.plantinformatics.io>).

La secuencia de Jayakodi y sus colegas podría usarse para revelar la base genética de otros rasgos que son importantes para los mejoradores, facilitando la generación de variedades mejoradas. Estos rasgos incluyen resistencia a enfermedades como la mancha de chocolate, el tizón de *Ascochyta* y la mancha foliar de *Cercospora*, y resistencia a plagas de insectos como escarabajos de habas (*Bruchus rufimanus*) y pulgones.

Además de ser un alimento rico en proteínas y nutrientes, las leguminosas fijan nitrógeno, apoyan a los polinizadores y proporcionan otros servicios

ecosistémicos, como mejorar la estabilidad de los agregados del suelo.

Al igual que su genoma, la domesticación del haba ha sido misteriosa durante mucho tiempo. Las semillas distinguibles como habas aparecen en el registro arqueológico por el décimo milenio antes de Cristo (hace 11 000-12 000 años) junto con las del garbanzo. Sin embargo, el haba es uno de los pocos cultivos para los que no se conoce ningún pariente silvestre sexualmente compatible. A pesar de los extensos esfuerzos para cruzar el haba con otras especies del género *Vicia*, no se han logrado cruces exitosos.

Se ha especulado que el pariente silvestre inmediato del haba podría estar extinto, perdido durante aproximadamente 10 000 años de expansión agrícola. También es posible que el pariente silvestre no esté extinto pero aún no se haya descubierto, tal vez existiendo en una región remota, como las montañas Pamir de Asia Central, de las cuales pocos genetistas han podido recolectar parientes silvestres de los cultivos. El genoma del haba ahora permitirá a los investigadores examinar una tercera hipótesis: que el ancestro de las habas cultivadas sufrió importantes reordenamientos cromosómicos durante la domesticación, alterándolo lo suficiente como para aislarlo sexualmente de sus parientes silvestres.

El haba es parte de un subgrupo de leguminosas en el género *Vicia* y la tribu más amplia *Viciaea*, cuyos tamaños de genoma son sustancialmente más grandes

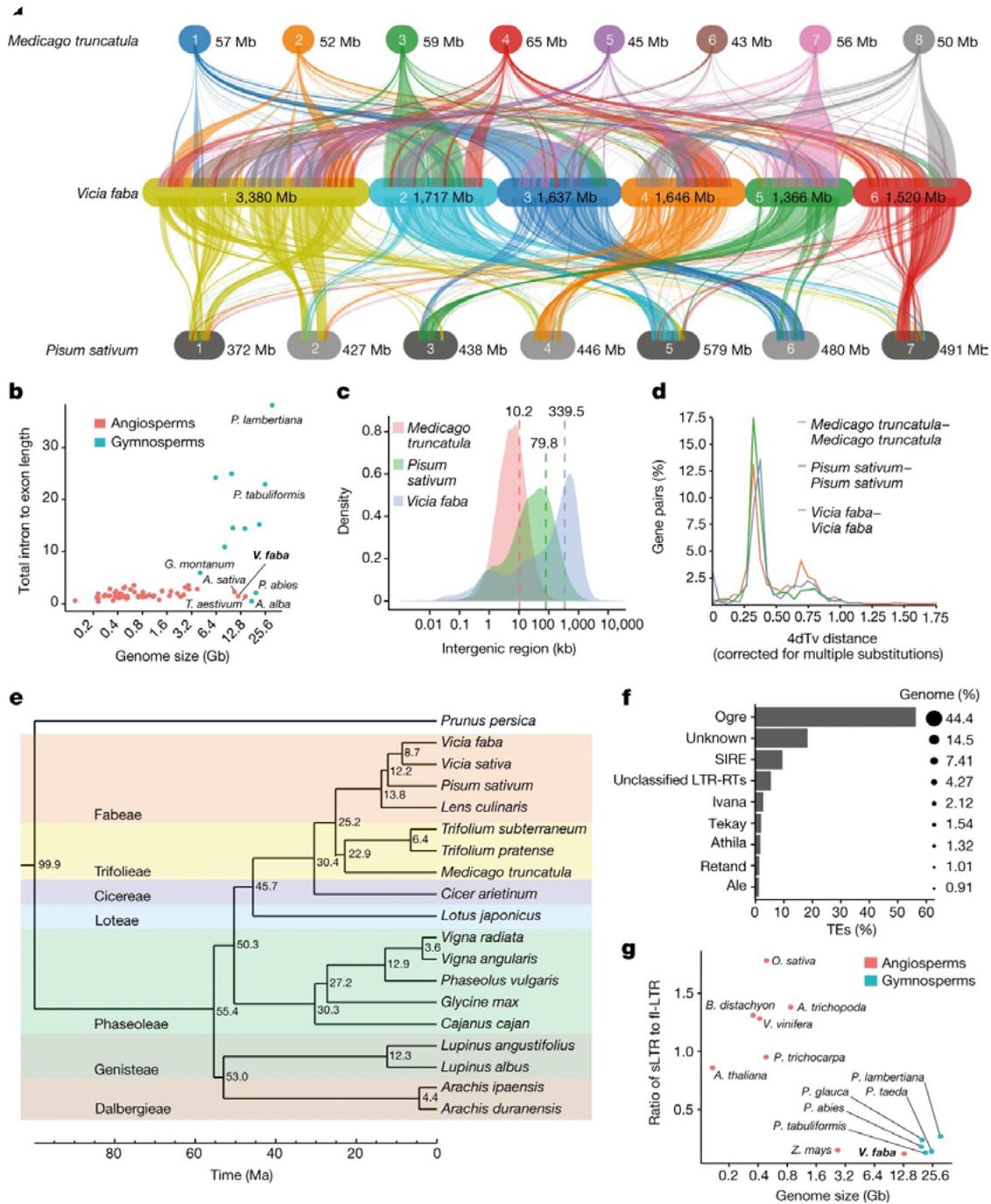
que los de otras leguminosas. Otros miembros de este subgrupo, como los guisantes de campo (*Pisum sativum*, 4.45 Gb), las lentejas (*Lens culinaris*, 4 Gb) y los guisantes de hierba (*Lathyrus sativus*, 6.3 Gb), albergan muchos elementos transponibles que explican este aumento relativo: estas secuencias repetitivas de ADN saltan alrededor del genoma, propagándose a medida que avanzan. Del mismo modo, Jayakodi et al. encontraron que alrededor del 79% del genoma del frijol ancho se derivaba de elementos transponibles. En el futuro, una mejor comprensión de cómo se mueven los elementos transponibles podría ayudar a los investigadores a comprender el papel que desempeñan en la especiación, no solo en el haba, sino también en grupos como las lentejas, en los que este tipo de variación genética es común.

Es de esperar que la creciente rentabilidad de la secuenciación de ADN de lectura larga pronto apoye el desarrollo de un pangenoma a nivel de género (una colección de secuencias que representa la diversidad del género) para *Vicia*, o incluso un superpangenoma más amplio para este género y otros cultivos estrechamente relacionados. Este tipo de recurso ayudará a iluminar la evolución de este grupo y los genomas de sus miembros. Comprender esta variación ayudará a los mejoradores a aprovechar las regiones del genoma en especies silvestres distantemente relacionadas que confieren resistencia a las enfermedades y resiliencia climática, y facilitará el intercambio de información genómica entre leguminosas.



Habas (*Vicia faba*) crudas frescas dentro de la vaina.

Jayakodi et al. han generado la primera secuencia genómica de referencia de alta calidad para esta especie. Crédito: Picture Partners/Alamy.



Análisis de evolución y sintenia en *Vicia faba*.

Nature 615, 587-588 (2023).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00461-y>

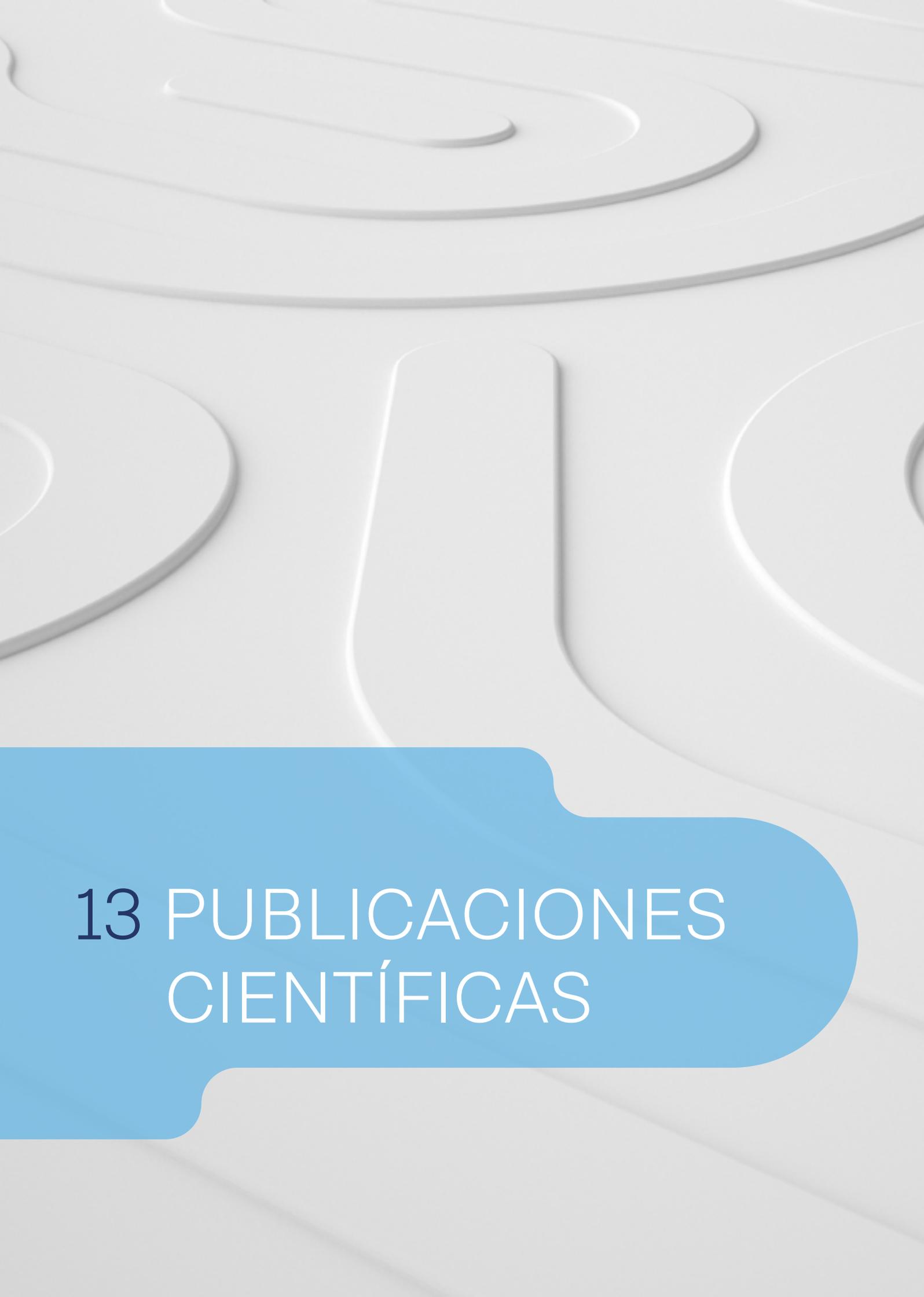
Jayakodi, M. et al. Nature 615, 652-659 (2023).

12 NOMBRAMIENTOS

Andrea Rilo del Moral



.....
Andrea Rilo del Moral se incorpora al Departamento de Enfermería del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica en Bergondo (A Coruña). Andrea Rilo es Graduada en Enfermería por la Universidad de Vic - Universidad Central de Cataluña y Máster en Atención al Enfermo Crítico y Emergencias por la Universidad de Barcelona y la Universidad Autónoma de Madrid. En su experiencia profesional desempeñó cargos en el Consorcio Hospitalario de Vic, en el Hospital Mutua de Terrassa, en el Sistema de Emergencias Médicas de Cataluña, en el Centro Médico Teknon, en el Hospital Universitario A Coruña y en el Hospital Materno Infantil Teresa Herrera, donde ocupó puestos de enfermera de Urgencias y UCI. Su curriculum académico y formación de postgrado están jalonados por múltiples programas educativos y cursos en diferentes áreas de la atención médica que la acreditan como una profesional polivalente.



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.

Carrera, I., Corzo, L., Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, R. (2023).

Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. International Journal of Medical Sciences, 20(3), 292-306. <https://doi.org/10.7150/ijms.80727>.

Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Carrera, I.; Corzo, L.; Cacabelos, R.

Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. Pharmaceutics 2023, 16, 216.

<https://doi.org/10.3390/ph16020216>

Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Corzo, L.; Pego, R.; Seoane, S.; Rodríguez, S.; Alcaraz, M.; Muñiz, A.; Cacabelos, N.; Cacabelos, R.

DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders.

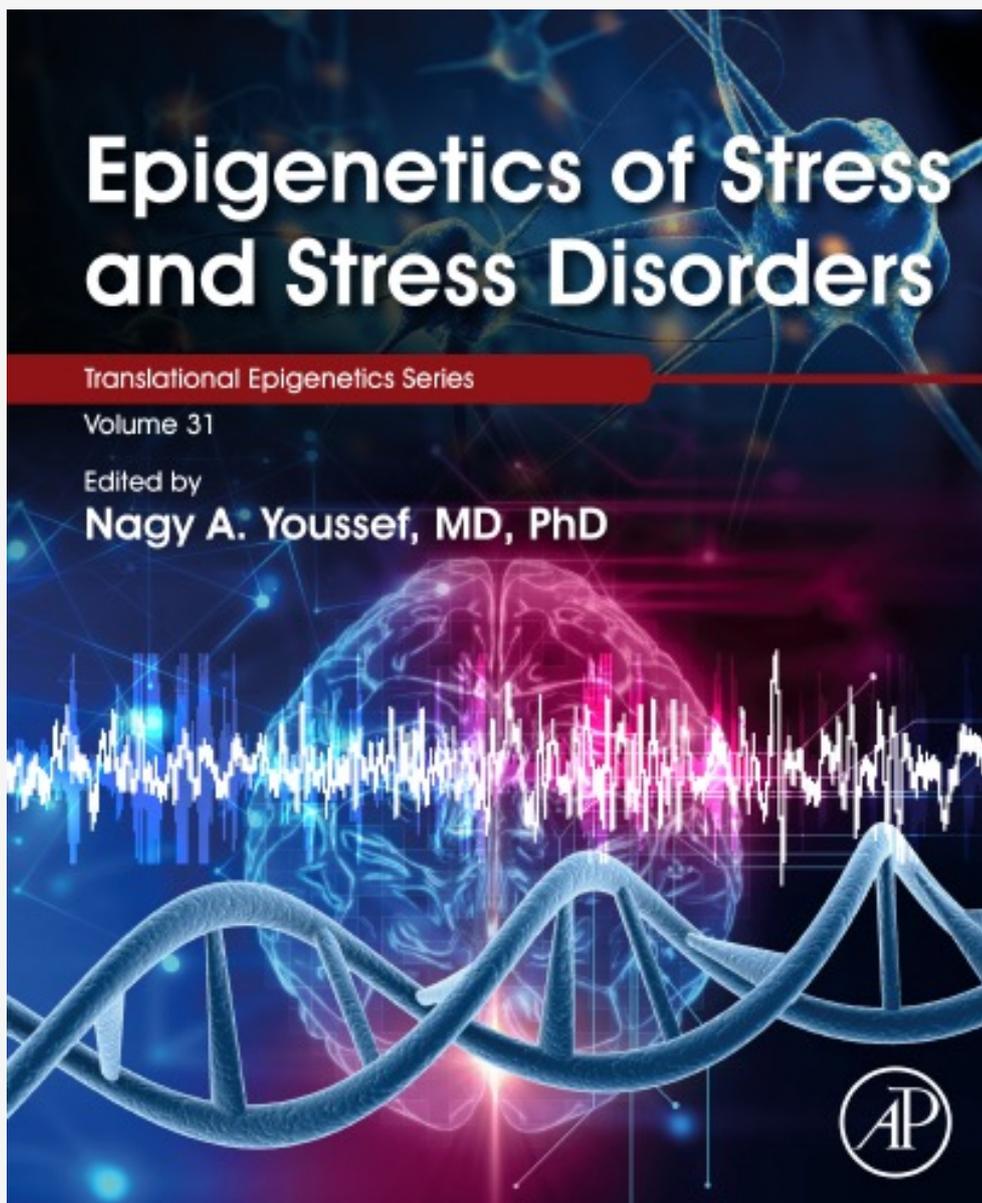
Genes 2023, 14, 365.

<https://doi.org/10.3390/genes14020365>

Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Carril, J.C.; Seoane, S.; Cacabelos, N.; Cacabelos, R.

Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5746.

<https://doi.org/10.3390/ijms24065746>



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).

Alzheimer's Disease Drug Development

Research and Development Ecosystem



Edited by Jeffrey Cummings,
Jefferson Kinney, and Howard Fillit

CAMBRIDGE

Medicine

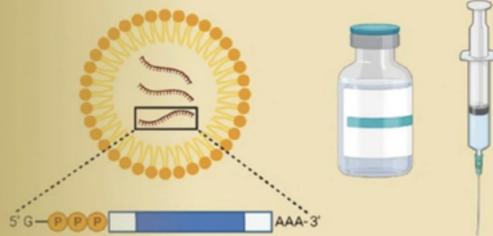
Cacabelos R.

Pharmacogenetics in Alzheimer's disease drug discovery and personalized treatment. En: Alzheimer's Disease Drug Development. Research and Development Ecosystem. Cummings J, Kinney J, Fillit H (Ed). Cambridge University Press, UK, pp. 404-417 (2022).

Methods in
Molecular Biology 2547

Springer Protocols

Qing Yan
Editor



Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development

Third Edition

 Humana Press

Copyrighted material

Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC.

Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Qing Y (Ed). Methods in Molecular Biology, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022).

Article

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

Olaia Martínez-Iglesias ^{*,†}, Vinograd 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/COP5 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: 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>

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 Carri², Lola Corzo³, Rocío Pego⁴, Natalia Cacabelos⁵, Margarita Alcaraz⁶, Adriana Muñoz⁶, Olaia Martínez-Iglesias⁷ & Vinogran Naidoo⁸

¹Department of Genomic Medicine, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

²Department of Genomics & Pharmacogenomics, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

³Department of Medical Biochemistry, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁴Department of Neuropsychology, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁵Department of Medical Documentation, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁶Department of Nursing, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁷Department of Medical Epigenetics, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁸Department 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 antedementia, 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.



Research Paper

Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model

Iván Carrera[✉], Lola Corzo, Vinogran Naidoo, Olaia Martínez-Iglesias, Ramón Cacabelos

EuroEspes Biomedical Research Center, Institute of Medical Science and Genomic Medicine, 15165-Bergondo, Corunna, Spain.

✉ Corresponding author: E-mail: biotecnologiasalud@euroespes.com.

© The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). See <http://ivyspring.com/terms> for full terms and conditions.

Received: 2022.11.10; Accepted: 2023.01.12; Published: 2023.01.22

Abstract

Obesity is a major health challenge worldwide, with implications for diabetes, hypertension and cardiovascular disease (CVD). Regular consumption of dark-meat fish is linked to a lower incidence of CVD and associated metabolic disorders due to the presence of long-chain omega-3 fatty acid ethyl esters in fish oils. The aim of the present study was to determine whether a marine compound like a sardine lipoprotein extract (RCI-1502), regulates fat accumulation in the heart of a high-fat diet-induced (HFD) mouse model of obesity. To investigate its effects in the heart and liver, we conducted a randomized, 12-week placebo-controlled study in which we analyzed the expression of vascular inflammation markers, obesity biochemical patterns and related CVD pathologies. Male HFD-fed mice treated with a RCI-1502-supplemented diet showed reduced body weight, abdominal fat tissue and pericardial fat pad mass density without systemic toxicity. RCI-1502 significantly reduced triacylglyceride, low-density lipoprotein and total-cholesterol concentrations in serum, but increased HDL-cholesterol levels. Our data show that RCI-1502 is beneficial for reducing obesity associated with a long-term HFD, possibly by exerting a protective effect on lipidic homeostasis, indicated also by histopathological analysis. These results collectively indicate that RCI-1502 acts as a cardiovascular therapeutic nutraceutical agent, which modulates fat-induced inflammation and improves metabolic health.



pharmaceuticals



Review

Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders

Olaia Martínez-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

Abstract: Neurodegenerative disorders (NDDs) are major health issues in Western countries. Despite significant efforts, no effective therapeutics for NDDs exist. Several drugs that target epigenetic mechanisms (epidrugs) have been recently developed for the treatment of NDDs, and several of these are currently being tested in clinical trials. Furthermore, various bioproducts have shown important biological effects for the potential prevention and treatment of these disorders. Here, we review the use of natural products as epidrugs to treat NDDs in order to explore the epigenetic effects and benefits of functional foods and natural bioproducts on neurodegeneration.

Keywords: epigenetics; neurodegeneration; epinutraceuticals; DNA methylation; histone modifications; miRNAs

Article

DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders

Olaia Martínez-Iglesias *, Vinograd Naidoo, Lola Corzo, Rocío Pego, Silvia Seoane, Susana Rodríguez, Margarita Alcaraz, Adriana Muñiz, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos

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

* Correspondence: epigenetica@euroespes.com

Abstract: DNA methylation remains an under-recognized diagnostic biomarker for several diseases, including neurodegenerative disorders. In this study, we examined differences in global DNA methylation (5mC) levels in serum samples from patients during the initial- and the follow-up visits. Each patient underwent a blood analysis and neuropsychological assessments. The analysis of 5mC levels revealed two categories of patients; Group A who, during the follow-up, had increased 5mC levels, and Group B who had decreased 5mC levels. Patients with low Fe-, folate-, and vitamin B12-levels during the initial visit showed increased levels of 5mC after treatment when assessed during the follow-up. During the follow-up, 5mC levels in Group A patients increased after treatment for hypovitaminosis with the nutraceutical compounds Animon Complex and MineraXin Plus. 5mC levels were maintained during the follow-up in Group A patients treated for neurological disorders with the bioproducts AtreMoline and NeoBrainine. There was a positive correlation between 5mC levels and MMSE scores, and an inverse correlation between 5mC and ADAS-Cog scores. This expected correlation was observed in Group A patients only. Our study appears to indicate that 5mC has a diagnostic value as a biomarker across different pathologies.

Keywords: DNA methylation; folic acid; vitamin B12; psychometric testing; biomarker

Citation: Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Corzo, L.; Pego, R.; Seoane, S.; Rodríguez, S.; Alcaraz, M.; Muñiz, A.; Cacabelos, N.; Cacabelos, R. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes* **2023**, *14*, 365. <https://doi.org/10.3390/genes14020365>





Article

Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders

Olaia Martínez-Iglesias ^{*}, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril , Silvia Seoane, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos

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

^{*} Correspondence: epigenetica@euroespes.com

Abstract There is a lack of effective diagnostic biomarkers for neurodegenerative disorders (NDDs). Here, we established gene expression profiles for diagnosing Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and vascular (VaD)/mixed dementia. Patients with AD had decreased APOE, PSEN1, and ABCA7 mRNA expression. Subjects with VaD/mixed dementia had 98% higher PICALM mRNA levels, but 75% lower ABCA7 mRNA expression than healthy individuals. Patients with PD and PD-related disorders showed increased SNCA mRNA levels. There were no differences in mRNA expression for OPRK1, NTRK2, and LRRK2 between healthy subjects and NDD patients. APOE mRNA expression had high diagnostic accuracy for AD, and moderate accuracy for PD and VaD/mixed dementia. PSEN1 mRNA expression showed promising accuracy for AD. PICALM mRNA expression was less accurate as a biomarker for AD. ABCA7 and SNCA mRNA expression showed high-to-excellent diagnostic accuracy for AD and PD, and moderate-to-high accuracy for VaD/mixed dementia. The APOE E4 allele reduced APOE expression in patients with different APOE genotypes. There was no association between PSEN1, PICALM, ABCA7, and SNCA gene polymorphisms and expression. Our study suggests that gene expression analysis has diagnostic value for NDDs and provides a liquid biopsy alternative to current diagnostic methods.

Keywords: neurodegenerative disorders; diagnostic biomarker; gene expression; APOE



Citation: Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Carril, J.C.; Seoane, S.; Cacabelos, N.; Cacabelos, R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>



14 SECCIÓN PROMOCIONAL



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica



EuroEspes-Health

 Sta. Marta de Babío, 15165-Bergondo, A Coruña, España.

 +34-981-780505

 info@euroespes.com

 www.euroespes.com





EuroEspes-Health Madrid

 C/ Almagro, 34. 28010-Madrid.

 900 922 300

 madrid@euroespes.com

 www.euroespes.com



Boletín Médico EuroEspes Health

2021

ENERO - N°08

FEBRERO - N°09

MARZO - N°10

ABRIL - N°11

MAYO - N°12

JUNIO - N°13

JULIO - N°14

AGOSTO - N°15

SEPTIEMBRE - N°16

OCTUBRE - N°17

NOVIEMBRE - N°18

DICIEMBRE - N°19

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

2023

ENERO - N°32

FEBRERO - N°33

Mylogy



MYLOGY

europes health

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience and Genomic Medicine
☎ (+34) 981 780 511

www.europes.com
info@europes.com

MYLOGY Smart Pharmacogenetics
www.mylogygenomics.com
europes health



SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE.

MYLOGY
Smart Pharmacogenetics

europes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

MYLOGY

europes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

MYLOGY



Perfil Farmacogenético

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

Ramón Cacabelos

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

Trazada Internet Marketing

EuroEspes-Health



Sta. Marta de Babío, 15165-Bergondo, A Coruña, España.



+34-981-780505

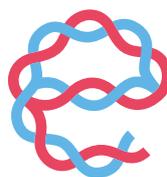


comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com



www.euroespes.com



**euroespes
health**

Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica