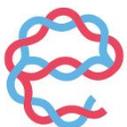


euroespes
health

Boletín Médico
Medical Journal
Vol. 36 - Marzo 2024



euroespes
health

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

Sta. Marta de Babío S/N. 15165 Bergondo. A Coruña. España
+34 981 780 505 | info@euroespes.com | www.euroespes.com

Contenidos

Editorial Marzo

Ambages de la Amistad

Brevialia

Gasto energético de la Inteligencia Artificial (IA) a escondidas
Recogida masiva de ADN en muestras de agua en los lagos del mundo
La lucha contra microbios resistentes se debilita por falta de fondos
La nueva herramienta MEGA-CRISPR da energía a las células CAR-T que combaten el cáncer y las revitaliza cuando se agotan
Nuevas alternativas a los marcapasos cardiacos convencionales
La megaestructura más Antigua de Europa
La Corte Suprema de Alabama declara personas a los embriones congelados en clínicas de fertilidad
Cerdos editados genéticamente, resistentes a virus, listos para consumo humano
Récord de aprobación de nuevos tratamientos por la FDA en 2023

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Inmunoterapia anti-amiloidea en la enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

Causas y mecanismos patogénicos de la enfermedad de Parkinson

Esclerosis Múltiple

Nuevo tratamiento para la Esclerosis Múltiple: Ensayos clínicos con inmunoterapia CAR-T

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Avances en el entendimiento y manejo médico de la ELA

Esquizofrenia

Esquizofrenia Resistente a Fármacos
Iclepertin (BI 425809): Un inhibidor del Transportador de Glicina 1 (GlyT1) para el tratamiento del deterioro cognitivo en Esquizofrenia

Trastornos de Personalidad

Trastorno límite de la personalidad

Depresión

Genética de la Depresión

Trastorno de Ansiedad

Genética del Trastorno de Ansiedad
Tratamiento Multifactorial para el Trastorno de Ansiedad Generalizada: Sin grandes novedades

Epilepsia

Epilepsia del lóbulo temporal mesial

Ictus

Tratamiento del ictus con Tenecteplasa

Migraña

Epigenética de la Migraña

Discapacidad Intelectual

Genética de la discapacidad intelectual en familias consanguíneas

Cáncer

Terapia individualizada con neoantígenos mRNA-4157 (V940) más Pembrolizumab *versus* Pembrolizumab en monoterapia en melanoma reseado

Enfermedades Cardiovasculares

Semaglutida en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad

Enfermedades Metabólicas

Peligros y oportunidades de las plataformas directas al consumidor para nuevos medicamentos contra la obesidad

Enfermedades Infecciosas

Prevalencia del SARS-CoV-2 persistente en un gran estudio de vigilancia comunitaria

Explosión de Fiebre de Lassa en África

Gepotidacina: Nuevo Antibiótico para la Infección Urinaria

Genómica

Conceptos de Pan-Genómica

Datos genómicos del Programa Científico *All of Us*

Convergencia de los genes de la enfermedad arterial coronaria en los programas de células endoteliales

Farmacogenómica

Farmacogenómica y Raza

Epigenética

Historia de la Epigenética

El control de la señalización WNT por *KDM5C* durante el desarrollo cerebral afecta a la capacidad cognitiva y mutaciones *KDM5C* causan discapacidad intelectual

Mecanismos de acción y resistencia en la terapia dirigida a la metilación de histonas con Valemetostat

Seminario

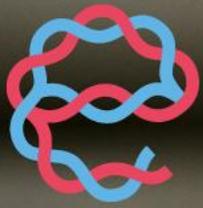
Producción científica mundial sobre genómica de las enfermedades del sistema nervioso (Periodo 2013-2023). Ramón Cacabelos

Voces

Niños sin cigüeña. Miguel Nieto

Publicaciones Científicas EuroEspes Health

Sección Promocional



euroesper
health



Editorial

Ambages de la Amistad

Cuando lo que se predica con hechos es falsedad, egolatría, irresponsabilidad, falta de compromiso e ilegalidad, el alma se encoje, los objetivos se nublan, el norte se desdibuja y la brújula de la vida medio enloquece. Cuando el espíritu del grupo, con intereses comunes, es sustituido por el mercenariado a sueldo, el sentido de familia/sociedad se distorsiona y los charcos de la existencia se enlodan. Cuando el autointerés revienta el globo de la igualdad, hasta la amistad se corrompe.

Dice un proverbio de Tonga que “la amistad es un surco en la arena”. El viento, las mareas, las pisadas, el abandono y el tiempo son suficientes para que esa huella se desvanezca, como la inmensa mayoría de las relaciones humanas que no se cultivan desde la honradez, la sinceridad y la transparencia.

Puede que la amistad sea una joya, una exquisitez, una flor multicolor efímera, que mientras dura embriaga; puede que sea una vivencia transitoria, un sentimiento irrefrenable, una sensación de placidez y confianza; puede que sea una cosa que con el tiempo se convierte en otra irreconocible; y puede que sea una experiencia perpetua que da sentido al sinsentido, que muestra el camino en la jungla, que te orienta en la oscuridad, que te acompaña en la soledad, que seca con ternura la humedad de tus lágrimas, que incluso te lanza al vacío de una vida plena. La amistad son muchas cosas en una; ni todas buenas ni todas malas; es un arcoíris de ilusión, prisionero de la refracción lumínica suspendida en gotas de lluvia expuestas al capricho de una atmósfera sin límites.

Dicen los ingleses que el amigo de todos es amigo de nadie. El refranero español lo traduce en “amigo de muchos, amigo de ninguno” o “amigos, pocos y buenos”. Este es uno de los rasgos que caracterizan a la amistad. Ni todos pueden ser amigos ni tú puedes ser amigo de todos. Cuando a la amistad le falla la exclusividad corre el riesgo de prostituirse. Por eso la elección es importante. De ahí lo de “amigo cabal, tesoro ideal” o “Amistad con todos, confianza con pocos”.

Lord Byron le decía a **Mary Shelley** en una carta del 16 de noviembre de 1822: “He tenido, y puedo tener todavía, mil amigos, como se les llama, en vida, que son como compañeros de uno en el vals de este mundo, no muy recordados cuando el baile ha terminado”.

Hilary Belloc decía en su *Dedicatory Ode* que “desde la tranquilidad del hogar en los comienzos, hasta los finales desconocidos, no hay nada que valga la pena ganar, excepto la risa y el amor de los amigos”. La amistad conforta y relaja, pero requiere el entorno adecuado para manifestar su placidez. En el ruido de la taberna o en el estruendo del puticlub la amistad fluye con mayor dificultad que en el seno de la serenidad. “Amigos hay buenos para en plaza y malos para en casa”, dice el refrán.

El criterio de amistad es heterogéneo. **Sébastien-Roch Nicolas de Chamfort** decía en sus aforismos de 1765-99: “Tengo tres clases de amigos: los que me aman, los que no me prestan atención y los que me detestan”. Las diferencias son fáciles de discernir, pero la utilidad es subjetiva. Para **Cervantes**, “la buena y verdadera amistad no debe ser sospechosa en nada”; pero es obvio que no todos comparten el concepto de amistad. Parece que el criterio de igualdad es importante en la masa de la amistad, aunque haya personajes, como **Lord Chesterfield**, que mantienen que “la mayoría de las personas disfrutan la inferioridad de sus mejores amigos”.

La amistad es sólida en la adversidad. “Amistades que son ciertas nadie las puede turbar”, decía **Cervantes**. “Algo bueno trae la adversidad consigo: que ahuyenta a los malos amigos”; “el amigo leal más que en el bien te acompaña en el mal”; “el buen amigo, en bien y en mal está contigo”; “en la pobreza y en el peligro se conoce el buen amigo”; “en la necesidad se ve la amistad”; “en prisión y enfermedad se conoce la amistad”; “en los males se conoce a los amigos leales; que en los bienes, muchos amigos tienes”; “la adversidad es la piedra de toque de la amistad”, apunta el refranero castellano de **Juliana Panizo**. También hay quien piensa que “en las desgracias de nuestros mejores amigos siempre encontramos algo que no nos desagrada del todo”, como escribía en sus *Sentences*

et *Maximes* el **Duc de la Rochefoucauld** en 1665; el mismo que decía que “es más vergonzoso disgustar a los amigos que ser engañado por ellos”.

La amistad es solícita, rápida, oportuna, eficaz. “Ese es tu amigo, que te da de su pan y de su vino”; “entre amigos verdaderos no se miran los dineros”; “la bolsa y la puerta, para los amigos, abierta”; “la amistad o encuentra iguales o los hace”. Refiriéndose a la amistad, **Francis Bacon** decía que “la comunicación de un hombre con su amigo produce dos efectos opuestos; redobla las alegrías y reduce a la mitad las penas”.

La amistad no se alía con el enemigo. “El amigo que es amigo de mi enemigo, no es amigo”; “amigo traidorcillo, más hiere que cuchillo”; “amigo del buen tiempo, se muda con el viento”, cuenta el refranero. Quien es traidor no puede ser amigo. La traición se lleva dentro; es la identidad de los espíritus vacíos.

La amistad se demuestra, no se simula. “Amistad no probada, ni es amistad ni es nada”; “amistad verdadera o fingida, el tiempo la examina”; “amistad por interés, hoy es y mañana no es.” De la amistad no se abusa. “De tu amigo nunca esperes lo que tú por él no hicieras”; “al amigo que en apuros está, no mañana, sino ya”; “a amistades que son ciertas, siempre las puertas abiertas”. La amistad es transparente. “Cuentas claras, amistades largas”.

La amistad hay que cuidarla, protegerla, distinguirla y valorarla. Cuentan en *Small Talk on Big Subjects*, que doña **Jennie Jerome Churchill** -la madre de Winston Churchill- aconsejaba allá por el 1916: “Trata a tus amigos como lo haces con tus fotos y colócalos de la mejor manera posible”. No debes abusar de la amistad. **Ralph Waldo Emerson** lo ilustra en sus *Essays* al decir “hago con mis amigos lo mismo que con mis libros. Los tengo donde puedo encontrarlos, pero rara vez los utilizo”. La visión de un proverbio inglés es que “los amigos son como las cuerdas del violín, que no deben tensarse demasiado”. El poeta escocés **Robert Louis Stevenson** le da un toque de reciprocidad en *Across the Plains*: “Mientras seamos amados por los demás, diría que somos casi indispensables; y ningún hombre es inútil mientras tiene un amigo”; y la novelista británica **Virginia Woolf** convierte a los amigos en su refugio en *The Waves*: “Algunas personas van a los curas; otras a la poesía; yo a mis amigos”. Un sabio consejo sobre la ponderación de la amistad lo da **George Washington** en una carta del 15 de enero de 1783: “Sé cortés con todos, pero íntimo con pocos, y deja que esos pocos sean bien probados antes de darles tu confianza. La verdadera amistad es una planta de lento crecimiento, y debe sufrir y resistir los choques de la adversidad antes de que tenga derecho a la apelación”. **Aristóteles** decía que “entre amigos no es necesaria la justicia”, pero también recordaba que “el deseo de amistad es una tarea fácil, pero la amistad es una fruta de maduración lenta”. En *De Amicitia*, **Cicerón** afirmaba que “la amistad hace que la prosperidad sea más brillante y aligera la adversidad dividiéndola y compartiéndola”. Para **Elbert Hubbard**, “amigo es aquel que conociéndote aún te aprecia”; y según **W. Somerset Maugham**, “a los amigos los conocemos más por sus defectos que por sus virtudes”.

La finísima frontera que separa el amor de la amistad la define un sutil y hermoso anónimo: “El amor es ciego; la amistad cierra los ojos”; lo cual es privilegio de un reducido número de elegidos. Para **Joseph Addison**, “el mayor edulcorante de la vida humana es la amistad. Elevar esto al más alto grado de goce es un secreto que muy pocos descubren”. El actor y director británico **Kenneth Branagh**, en una entrevista en el *Daily Telegraph* de Londres, del 4 de noviembre de 1992, declaraba que “la amistad es una de las cosas más tangibles en un mundo que ofrece cada vez menos apoyos”. El delicado linde Amor-Amistad planteó dudas a **Emily Brontë** en *Love and Friendship*: “El amor es como el brezo de rosas silvestres; la amistad como el acebo; el acebo es oscuro cuando florece el brezo de la rosa, pero ¿cuál florecerá más constantemente?”. En la dialéctica Amor-Amistad, también hay quien piensa -como **Oliver Goldsmith** en *The Good Natur'd Man*- que “la amistad es un comercio desinteresado entre iguales; el amor, objeto de intercambio entre tiranos y esclavos”. **George Jean Nathan** no parecía verlo así en *The Autobiography of an Attitude*: “El amor demanda infinitamente menos que la amistad”.

Cuando usas la amistad para explotarla, se convierte en un bumerang destructor. El “a mi amigo quiero por lo que de él espero” es la antesala del fracaso. “Amistades lisonjeras, no las quieras” porque la amistad no se mantiene con elogios sino con demandas de rectitud. Toda lisonja oculta un pago tras el velo de la adulación. El poeta anglo-americano **W.H. Auden** escribe en *The Dyer's Hand*: “Entre amigos, las diferencias de gusto u opinión son irritantes en proporción directa a su trivialidad”. Como vivencia dinámica, la amistad puede irse con la misma velocidad con la que vino. **Samuel Butler** decía que “la amistad es como el dinero; más fácil de conseguir que de mantener”. Cuando la explotas sin sentido se gasta y entras en quiebra.

El dinero y los favores unilaterales contaminan y crean murallas infranqueables a la amistad y a las relaciones de igualdad. “Entre amigos, quien más pone más pierde”; “no es amistad la que siempre pide y nunca da”, nos advierte el refranero. **Mark Twain** lo dibuja muy bello -e irónico- en *Pudd'nhead Wilson*: “La santa pasión de la amistad es de una naturaleza tan dulce, constante, leal y duradera que se prolongará toda la vida, si no se le pide que preste dinero”. Para **Anita Brookner** en *Women Writers Talk*, “la contabilidad en la amistad es el equivalente al amor sin estrategia”; al final, un posible fiasco empresarial.

Y cuando la amistad fracasa o da muestras de debilidad irreparable no dudes en cerrar el negocio. Según **Cervantes**, “más vale la pena en el rostro que la mancha en el corazón”. “Amistad que no fue duradera, no fue verdadera”; “el buen amigo hasta que se pierde no es bien conocido”; “mal amigo y mal amor, olvidarlos es mejor”, canta el pueblo. La amistad puede nacer de la nada e ir a ninguna parte. **Baltasar Gracián** decía que “pocos son los amigos de un hombre; la mayoría son amigos de sus circunstancias”. El ensayista **Joseph Addison**, en *Anecdotes, Memoirs, Allegories, Essays, and Poetical Fragments*, habla en estos términos: “Las amistades, en general, se contraen de repente; y, por lo tanto, no es de extrañar que se disuelvan fácilmente”. Llegado el momento, la fórmula de **Oscar Wilde** en *The Picture of Dorian Grey* es clara: “La risa no es en absoluto un mal comienzo para una amistad, y es lo mejor para un final”. Toda amistad verdadera requiere un fondo de amor para mantenerse en pie, y viceversa. La poetisa norteamericana **Ella Wheeler Wilcox** lo refleja así en *Upon the Sand*: “Todo amor que no tiene por base la amistad es como una mansión construida sobre arena”. El amor es el diseño global, pero el mejor cimiento para edificar el santuario de la amistad es el respeto; cuando se rasga el manto del respeto con cualquier tipo de violencia, con cualquier traición, con cualquier gesto de desprecio al sagrario del amor, todo se viene abajo de forma irreparable. Todo puede arreglarse, aparentemente; pero las heridas, por bien que cicatricen, dejan secuelas perennes que harán que nada sea igual. El “como antes” murió para siempre. En términos de albañilería básica, suele acabar siendo más barato tirar la vieja y hacer una casa nueva que reparar la antigua, por mucha nostalgia que filtre la fachada.

Aunque para **Lord Byron** “la amistad es amor sin alas”, “la amistad admite la diferencia de carácter, como el amor admite la del sexo”, siguiendo a **Joseph Roux** en *Meditations of a Parish Priest*. En *Conspiracy of Catiline*, **Salustio** decía que “el que te gusten o no te gusten las mismas cosas es lo que da solidez a la amistad”. No parece un argumento muy potente, pero **George Santayana** lo resucitó en *Soliloquies in England*: “La amistad es casi siempre la unión de una parte de una mente con una parte de otra; la gente es amiga por parcelas”. En *Antigona*, **Sófocles** endurecía el lenguaje: “No puedo amar a un amigo cuyo amor son palabras”; y en *Oedipus the King* cambiaba la melodía por: “Tirar a la basura a un amigo es, por así decirlo, tirar la vida por la borda”. Cuando el barco lleva lastre de más, todo buen navegante se desprende de lo que puede hacerle naufragar. Y cuando se llega a puerto -y hay que conducir la vida en tierra firme- no está de más recordar las notas de **Mark Twain**: “La función de un buen amigo es ponerse a tu lado cuando estás equivocado. Cualquier persona te apoyará cuando estés en la posición correcta”. En los asuntos delicados, en la toma de decisiones difíciles, en las travesías tormentosas, solo quien te quiere está capacitado para mostrarte la ruta y mantenerse a tu lado en la niebla más densa detrás de la cual brilla el sol oceánico de la esperanza.

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



पश्चिम का दृढ़ संकल्प कुचलने का दृढ़ संकल्प शरणार्थियों की रक्षाके लिए प्रबन्ध

बाहर-सूत्र सम्मेलन भारत और पाकिस्तान की सम्मिलित होंगे

उपद्रवों की महामारी फैलने की सूत्र में अब सब हत्याकाण्ड फीके पड़े जायें शरणार्थियों अपने कटु अग्रमूर्तों को अपने तक ही रोकें

Offer By Mr. J. Congress Read JUST SETTLEMENT

Editor's Office (Lahore Press) Telephone No. 556 Manager's Office (Lahore Press) No. 646

The Hindustan Times

The Hindustan Times LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN AND CENTRAL INDIA VOL. XXIII NO. 98 NEW DELHI, WEDNESDAY, APRIL 15, 1948

GANDHIJI'S TALKS WITH THE VICEROY

DISCUSSION ON AMNESTY FOR POLITICAL PRISONERS MAHATMA PRESSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY INTERSESSION WITH C.-I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

FOUR KILLED IN BENARES STORM Communication System Broken Down

europaes health

Partition of Assets And Liabilities

Kashmir Issue Not Discussed Question To Be Decided Later

PATIL'S STATEMENT IN PARLIAMENT

PROTEST AGAINST W. BENGAL GOVT. Pakistan Govt. To Take Loan From U.S.

ARABS SET GOVT. Riots Continue

LAHORE FIGHTING

LAHORE, Dec. 10.—A day of heavy fighting between the Indian and Pakistani forces in Lahore ended after two days of intense combat.

LAHORE, Dec. 10.—A day of heavy fighting between the Indian and Pakistani forces in Lahore ended after two days of intense combat.

LAHORE, Dec. 10.—A day of heavy fighting between the Indian and Pakistani forces in Lahore ended after two days of intense combat.

LAHORE, Dec. 10.—A day of heavy fighting between the Indian and Pakistani forces in Lahore ended after two days of intense combat.

Speedy Evacuation Both Ways Essential

27 Lakhs Evacuated From W. Punjab

PATIL ON GRAVITY OF PROBLEM UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

Addressing a meeting of representatives of Eastern Punjab States in New Delhi on Friday, convened by the Ministry of States to consider the question of protection to refugees from State territories and the evacuation of non-Muslim refugees in those States, Sardar Patel emphasized the need for speedy evacuation and resettlement of refugees.

Sardar Patel said: "It is of the utmost importance that this problem of evacuation should be given all possible help and facility by all the members of our disposal, and I should like to remind you that in this matter time is of the essence. If we cannot evacuate within as short a time as possible, we shall be faced with consequences too terrible to contemplate."

"It is, therefore, with great concern and anxiety that we have been following recently the mounting tide of refugees from West Punjab, and we are deeply concerned that this mounting tide should not be allowed to swamp the capacity of the States to absorb them."

"We must therefore, our refugees on the other side were being welcomed by the States, and we must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them."

"We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them."

"We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them."

"We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them."

"We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them. We must ensure that the States are able to absorb them."

LEAGUE DREAM OF EMPIRE INCITEMENT TO GOON LEGISLATORS' CONVENTION

SHAH MANJUL INCIDENT SPECIAL TRIBUNAL TO TRY

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

NEW DELHI, Tuesday.—The State Government has announced that it will set up a special tribunal to try the case of Shah Manjul.

Brevialia

Gasto energético de la Inteligencia Artificial (IA) a escondidas

El director ejecutivo de OpenAI, Sam Altman, admite que los investigadores han estado diciendo durante años que la industria de la inteligencia artificial (IA) se dirige a una crisis energética. Es una admisión inusual. En la reunión anual del Foro Económico Mundial en Davos, Suiza, Altman advirtió que la próxima ola de sistemas de IA generativa consumirá mucha más energía de lo esperado, y que los sistemas energéticos tendrán dificultades para hacerle frente.

Un estudio indica que ChatGPT, el chatbot creado por OpenAI en San Francisco, California, ya está consumiendo la energía de 33 000 hogares. Se estima que una búsqueda impulsada por IA generativa utiliza de cuatro a cinco veces la energía de una búsqueda web convencional. Dentro de unos años, es probable que los grandes sistemas de IA necesiten tanta energía como naciones enteras; y no es solo energía. Los sistemas de IA generativa necesitan enormes cantidades de agua dulce para enfriar sus procesadores y generar electricidad. En West Des Moines, Iowa, un gigantesco clúster de centros de datos sirve al modelo más avanzado de OpenAI, GPT-4. Una demanda de los residentes locales reveló que en julio de 2022, el mes antes de que OpenAI terminara de entrenar el modelo, el clúster utilizaba alrededor del 6% del agua del distrito. A medida que Google y Microsoft preparaban sus grandes modelos de lenguaje Bard y Bing, ambos tuvieron picos importantes en el uso del agua: aumentos del 20% y el 34%, respectivamente, en un año, según los informes ambientales de las compañías. A nivel mundial, la demanda de agua para IA podría ser la mitad de la del Reino Unido para 2027.

La industria podría priorizar el uso de menos energía, construir modelos más eficientes y repensar cómo diseña y utiliza los centros de datos. Como demostró el proyecto BigScience en Francia con su modelo BLOOM3, es posible construir un modelo de un tamaño similar al GPT-3 de OpenAI con una huella de carbono mucho menor. Pero eso no es lo que está sucediendo en la industria en general. Es muy difícil obtener datos precisos y completos sobre los impactos ambientales. Todos los costos planetarios de la IA generativa son secretos corporativos celosamente guardados.

Hay lagunas en la Ley Europea de Inteligencia Artificial. Los demócratas estadounidenses, liderados por el senador Ed Markey de Massachusetts, presentaron la Ley de Impactos Ambientales de la Inteligencia Artificial de 2024. El proyecto de ley ordena al Instituto Nacional de Estándares y Tecnología que colabore con el mundo académico, la industria y la sociedad civil para establecer estándares para evaluar el impacto ambiental de la IA y crear un marco de informes voluntarios para los desarrolladores y operadores de IA. Sigue siendo incierto si la legislación se aprobará.

Para abordar realmente los impactos ambientales de la IA se requiere un enfoque multifacético que incluya a la industria de la IA, los investigadores y los legisladores. En la industria, las prácticas sostenibles deben ser imperativas, y deben incluir la medición y la presentación de informes públicos sobre el uso de la energía y el agua; priorizar el desarrollo de hardware, algoritmos y centros de datos eficientes desde el punto de vista energético; y utilizando solo energía renovable. Las auditorías ambientales periódicas realizadas por organismos independientes contribuirían a la transparencia y el cumplimiento de las normas.

Crawford K. Nature 626, 693 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00478-x>

Recogida masiva de ADN en muestras de agua en los lagos del mundo

En un proyecto único en su tipo, los investigadores están aprovechando el poder de la ciencia ciudadana para recolectar muestras de ADN de cientos de lagos en todo el mundo. El caché resultante de ADN ambiental (eDNA) no solo será el más grande jamás recolectado de un entorno acuático en un solo día, sino que podría proporcionar una imagen más completa del estado de la biodiversidad en todo el mundo y mejorar la comprensión de los científicos sobre cómo se mueven las especies a lo largo del tiempo. Los científicos utilizan cada vez más el eADN, que es eliminado por todos los organismos, para evaluar la presencia de especies en un entorno determinado. Los investigadores han demostrado que se puede extraer de forma barata y eficiente del agua, el suelo, los núcleos de hielo y los filtros de las estaciones de control del aire. Incluso se ha utilizado para detectar especies en peligro de extinción que no se han visto durante años, incluida una especie de rana brasileña (supuestamente asignada a *Megaelosia bocainensis*) que los investigadores pensaron que se había extinguido en la década de 1960. Kristy Deiner, científica ambiental del Instituto Federal Suizo de Tecnología (ETH) en Zúrich, que dirige el proyecto del lago masivo, dice que el eDNA representa un "cambio de paradigma" en la forma en que los científicos monitorizan la biodiversidad. El grupo de investigación de Deiner ya ha recibido solicitudes de más de 500 personas de 101 países para participar en la recolección de eDNA de sus lagos locales y el envío de las muestras a ETH Zurich.

Lydia Larsen. Why citizen scientists are gathering DNA from hundreds of lakes — on the same day. Nature, 21 Feb., 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00520-y>

La lucha contra microbios resistentes se debilita por falta de fondos

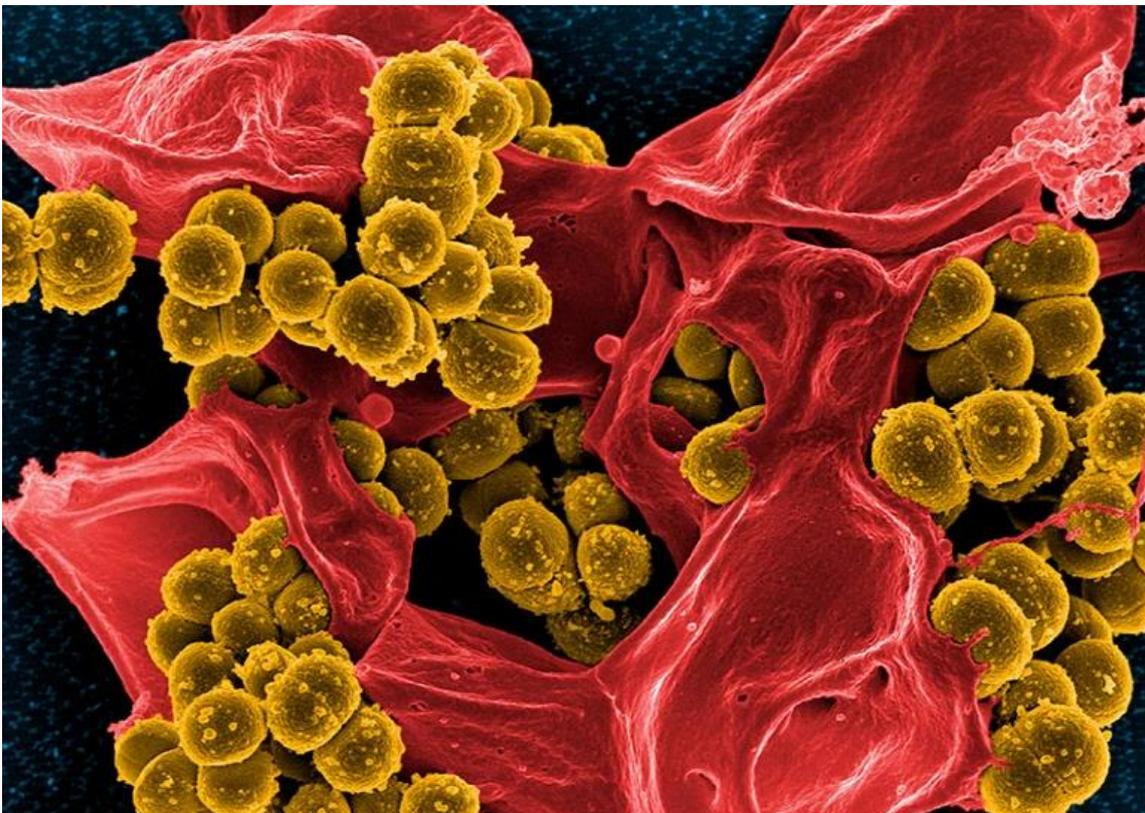
La falta de financiación e incentivos para la investigación de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) está haciendo que los científicos abandonen el campo, según un informe publicado el 8 de febrero por la Alianza de la Industria de la RAM, un organismo de la industria que reúne a más de 100 empresas y asociaciones farmacéuticas. Esta "fuga de cerebros" es el resultado de que tanto los gobiernos como las empresas farmacéuticas invierten menos en el desarrollo de medicamentos antimicrobianos. La tendencia es especialmente preocupante dado que la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud creciente en todo el mundo.

Antimicrobianos es un término amplio para los tratamientos que se dirigen a los microorganismos causantes de enfermedades, incluidas bacterias, virus, hongos y parásitos. Muchos de los tratamientos se han vuelto ineficaces porque los patógenos a los que se dirigen desarrollan resistencia a los ingredientes activos. Los más apremiantes son los antibióticos. El problema es global e involucra a un gran número de enfermedades infecciosas. En 2019, la resistencia bacteriana fue responsable de 1.27 millones de muertes en todo el mundo.

Durante la última década, varias compañías farmacéuticas importantes han recortado la investigación sobre la resistencia a los antimicrobianos. Esto se debe principalmente a que el mercado de los antimicrobianos, que generalmente se administran a corto plazo y, a menudo, solo después de que otros tratamientos hayan fracasado, es menos lucrativo en comparación con los tratamientos en áreas como el cáncer o el VIH/SIDA. Con cada nuevo antimicrobiano, el riesgo de que el patógeno objetivo desarrolle resistencia siempre está presente. Según el informe, los gobiernos y los organismos de financiación pública también están destinando menos dinero a la investigación sobre la resistencia a los antimicrobianos que a otras áreas. Por ejemplo, Estados Unidos es uno de los mayores inversores del mundo en la investigación de la resistencia a los antimicrobianos, pero asigna a este campo sólo una cuarta parte de los fondos que destina a la investigación sobre el VIH/SIDA.

El informe también reveló una severa tendencia a la baja en el número de investigadores y artículos publicados en el campo en los últimos 30 años. En 2022 solo se publicaron 187 artículos sobre antibióticos y 29 sobre antifúngicos, frente a los 586 artículos relacionados con los antimicrobianos en 1995. Y la alianza estima que la fuerza laboral de los investigadores de la RAM se redujo de alrededor de 3600 investigadores en 1995 a solo 1800 en 2020. Ha habido una fuerte tendencia a que los investigadores abandonen el campo por completo después de perder la financiación de su trabajo. De una muestra de 150 investigadores que trabajaron en empresas que dejaron de financiar la investigación de la resistencia a los antimicrobianos, alrededor del 60% continuó investigando en otras áreas. En su segundo cambio de trabajo, solo alrededor del 10% de estos investigadores permanecieron en RAM.

El informe sugiere soluciones, como el establecimiento de incentivos para motivar el desarrollo de antimicrobianos y la formación de más investigadores de la resistencia a los antimicrobianos en las primeras etapas de su carrera en un intento de reponer la fuerza laboral.



Staphylococcus aureus resistente a la metilina (amarillo) y un neutrófilo muerto (rojo). Las infecciones causadas por bacterias resistentes a los medicamentos, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (amarillo), son responsables de cientos de miles de muertes en todo el mundo cada año. Credit: National Institute of Allergy and Infectious Diseases/National Institutes of Health/SPL

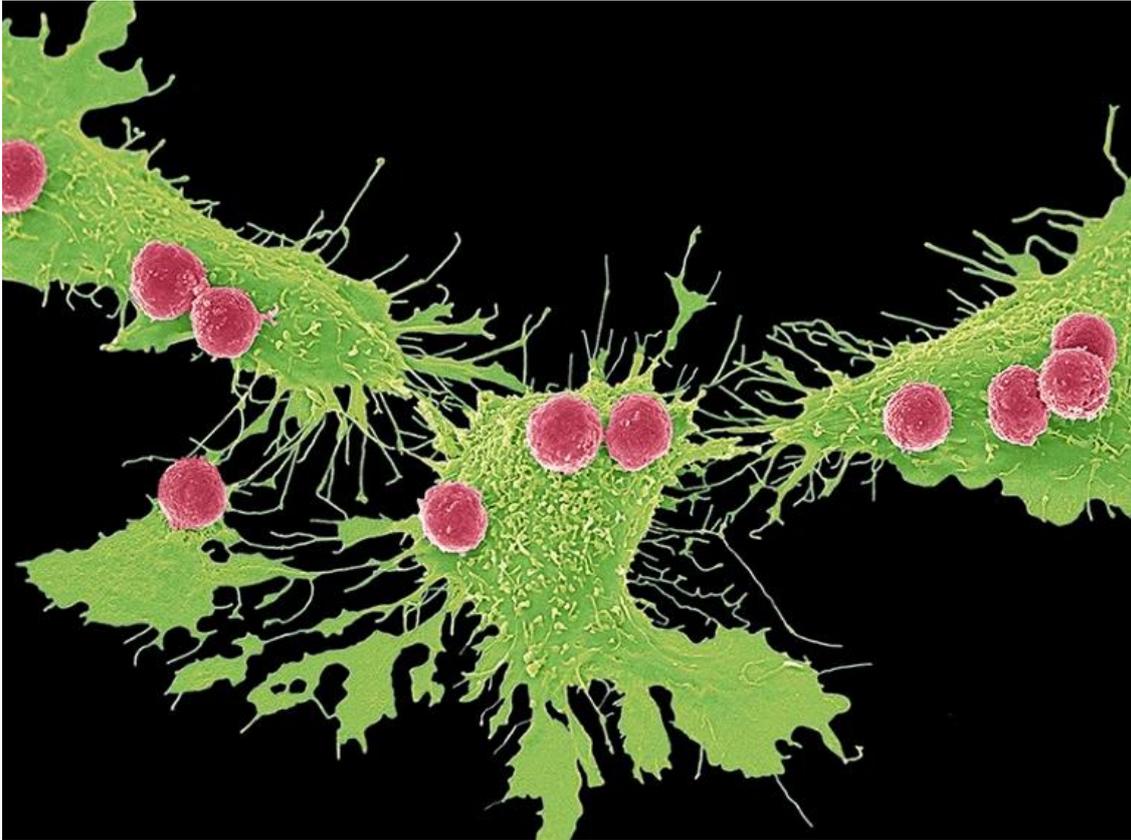
Lilly Tozer. Drug-resistant microbes: 'brain drain' is derailing the fight to stop them. *Nature*, 21 Feb., 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00534-6>

La nueva herramienta MEGA-CRISPR da energía a las células CAR-T que combaten el cáncer y las revitaliza cuando se agotan

El sistema de edición de genes CRISPR-Cas9 es una de las herramientas más destacadas en la manipulación de genes. Pero los cambios que realiza son permanentes, lo que puede ser un gran problema si el sistema funciona mal. Ahora, un sistema basado en CRISPR que se dirige al ARN mensajero de corta vida de una célula en lugar del ADN podría proporcionar una forma más precisa y reversible de diseñar terapias celulares, e incluso ayudar a los científicos a descubrir cómo funcionan juntos los diferentes genes.

Los sistemas CRISPR diseñados generalmente tienen dos componentes principales: una enzima que corta el ADN, a menudo Cas9, y un fragmento de ARN "guía" que dirige la enzima al tramo de ADN que se va a editar. Una de las aplicaciones médicas más prometedoras del sistema ha sido su uso potencial en la producción de células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR). Estos se fabrican mediante la ingeniería de los soldados inmunes llamados células T para atacar proteínas específicas en las superficies de las células tumorales. Pero los sistemas CRISPR de edición de ADN pueden plantear problemas de seguridad y son relativamente ineficientes en estas células.

El bioingeniero Stanley Qi y la inmunóloga Crystal Mackall, de la Universidad de Stanford en California, desarrollaron un sistema alternativo, llamado MEGA (multiplexed effector guide arrays). Tiene ARN guía CRISPR, pero cambia el Cas9 de corte de ADN por una alternativa de corte de ARN llamada Cas13d. La mitad CRISPR del dúo dirige Cas13d a un ARNm objetivo, que se produce a partir de una plantilla de ADN. No tocan el ADN y esto evita el riesgo de inducir cambios permanentes o, peor aún, cortar el ADN en lugares distintos al objetivo designado. El ARNm no dura mucho tiempo en una célula, por lo que cualquier error desaparecerá rápidamente. Las células activas, como las células T, producen una variedad de moléculas de ARNm que cambian constantemente, cada una de las cuales dirige la producción de una proteína específica. Cas13d corta el ARNm objetivo, destruyéndolo e impidiendo que produzca su proteína específica. Esto tiene el mismo efecto que desactivar el gen asociado. MEGA permitió a los investigadores crear sistemas CRISPR-Cas13d "multiplexados" que pueden detener la producción de múltiples proteínas, desactivando efectivamente hasta diez genes a la vez. El equipo utilizó el sistema para abordar una deficiencia de la terapia CAR-T llamada agotamiento de las células T. Si las células CAR-T se activan demasiadas veces por una infección crónica o un tumor a largo plazo, se vuelven menos efectivas. Para dar una sacudida a las células T cansadas, los investigadores diseñaron sistemas CRISPR que se dirigen a moléculas de ARNm involucradas en funciones que incluyen la producción de energía y el metabolismo del azúcar. Las células T tratadas con algunas combinaciones de MEGA dejaron de expresar señales moleculares de agotamiento y mejoraron en la reducción de tumores experimentales.



Células modificadas genéticamente (células CAR-T, en rojo) atacando a células cancerosas (verde). Una herramienta que edita el ARN puede restaurar la eficiencia de las células CAR-T "agotadas". Credit: Steve Gschmeissner/Science Photo Library

Sara Reardon. *MEGA-CRISPR tool gives a power boost to cancer-fighting cells.* *Nature*. 21 Feb., 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00511-z>

Nuevas alternativas a los marcapasos cardiacos convencionales

Los marcapasos eléctricos implantables salvan millones de vidas en todo el mundo, pero no son perfectos. Un estudio muestra que el uso de la luz para regular los latidos del corazón podría ser una mejor opción que las estrategias existentes. Dice **Igor R. Efimov** que la vida comienza con un latido del corazón y termina con el último latido. Este ritmo regular es establecido por el marcapasos natural del cuerpo: un conjunto de células conocido como nódulo sinusal. Cuando este ganglio falla, los cardiólogos pueden implantar un marcapasos eléctrico para estimular el corazón de una persona a un ritmo normal. Pero los marcapasos estándar funcionan con baterías electroquímicas que tienen una vida útil limitada, y los dispositivos son propensos a fallar debido a la interferencia de campos electromagnéticos externos. En un artículo publicado en *Nature*, **Pengju Li** y colegas de la Universidad de Chicago presentan una técnica que utiliza la energía de la luz para estimular el corazón, lo que podría ofrecer una solución a estos problemas.

El músculo cardíaco está formado por células que interactúan a través de sistemas de señalización química, mecánica y eléctrica. El acoplamiento eléctrico permite que todo el músculo se excite al permitir que una señal eléctrica se propague rápidamente desde un solo punto de estimulación. Los otros tipos de acoplamiento han servido de inspiración para alternativas al marcapasos eléctrico estándar. Los investigadores han investigado la posibilidad de dirigirse a proteínas específicas que puedan transmitir la señal requerida mecánicamente o a través de cambios de temperatura o luz.

Estos sensores podrían activarse de forma no invasiva mediante luz o ultrasonidos. Sin embargo, a pesar de los considerables esfuerzos, estos enfoques aún no han producido terapias clínicamente viables. Un obstáculo es que tanto los sensores moleculares naturales como los modificados genéticamente no son lo suficientemente sensibles. Otro problema es que los dispositivos existentes no son lo suficientemente sofisticados como para interactuar bien con el tejido humano. También ha resultado difícil lograr una entrega dirigida y estable de los sensores moleculares modificados genéticamente al corazón. Una táctica alternativa consiste en implantar dispositivos fotoelectroquímicos biocompatibles, que convierten la energía de la luz en corriente eléctrica. Hace más de una década, se propuso un dispositivo fotoelectroquímico basado en silicio como prótesis para personas con retinas dañadas. Los miembros del mismo grupo de investigación de Li et al. elaboraron entonces un conjunto de principios de diseño para la interconexión de estos dispositivos con diversas dianas biológicas.

La estimulación eléctrica basada en electrodos es la base de varios dispositivos bioelectrónicos clínicos, incluidos los estimuladores cerebrales profundos y los marcapasos cardíacos. Sin embargo, la estimulación multisitio sin cables se ve limitada por las dificultades técnicas y las limitaciones de acceso espacial de las guías de electrodos. La optogenética ofrece acceso aleatorio controlado ópticamente con altas capacidades espacio-temporales, pero la traslación clínica plantea desafíos. Li y colaboradores muestran la fotoestimulación espaciotemporal sintonizable de sistemas cardíacos utilizando una plataforma no genética basada en interfaces de biomodulación habilitadas por semiconductores. A través del perfilado espacio-temporal de las corrientes fotoelectroquímicas, evaluaron magnitud, precisión, exactitud y resolución de la fotoestimulación en cuatro dispositivos fotoelectroquímicos monolíticos basados en silicio sin plomo. Demostraron las capacidades optoelectrónicas de los dispositivos a través de la estimulación óptica de cardiomiocitos (CM) cultivados dirigidos a varias regiones y extensiones espaciales, corazones de rata aislados en un aparato de Langendorff, corazones de rata *in vivo* en un modelo de isquemia y un modelo de corazón de ratón *in vivo* con estimulación óptica transtorácica. También realizaron la primera estimulación de anulación óptica y la estimulación multisitio de un corazón de cerdo *in vivo*. Estos sistemas son fácilmente adaptables para procedimientos clínicos mínimamente invasivos utilizando un dispositivo de administración endoscópica personalizado. Estos resultados indican el potencial clínico de la plataforma de fotoestimulación sin cables, ligera y multisitio como marcapasos en la terapia de resincronización cardíaca (TRC), en la que las complicaciones de la colocación de electrodos son comunes.

Li, P., Zhang, J., Hayashi, H. et al. *Monolithic silicon for high spatiotemporal translational photostimulation. Nature (2024).* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07016-9>

La megaestructura más Antigua de Europa

Una cadena de rocas de casi un kilómetro de largo, ahora cubierta por el mar Báltico, podría ser la megaestructura más antigua de Europa hecha por el hombre. Los investigadores dicen que el descubrimiento "prístino" probablemente se usó para cazar renos euroasiáticos hace más de 10 000 años. Antes de que quedara sumergido por el aumento del nivel del mar hace unos 8500 años, los cazadores podrían haber utilizado el muro para forzar a sus presas a entrar en un cuello de botella o en un lago cercano.

Jacob Geersen J et al. *A submerged Stone Age hunting architecture from the Western Baltic Sea. PNAS 121 (8) e2312008121. https://doi.org/10.1073/pnas.2312008121 Feb. 12, 2024*

La Corte Suprema de Alabama declara personas a los embriones congelados en clínicas de fertilidad

El fallo de la Corte Suprema de Alabama, que declaró que los embriones congelados en clínicas de fertilidad son personas, ha trastornado la vida de muchas personas. Los dos principales proveedores privados de fertilización *in vitro* (FIV) del estado, así como la Universidad de Alabama en Birmingham (UAB), suspendieron todos los procedimientos de FIV hasta que los funcionarios analicen los riesgos legales de continuar creando y almacenando embriones y fecundando pacientes. El impacto de esta medida legal alcanza a futuros padres y a programas de investigación. En la UAB se encuentra en marcha un programa de trasplante de útero en el que las mujeres conciben mediante FIV (uno de los cuatro que hay en el país), y su líder también es coinvestigador principal de un proyecto relacionado que estudia las células inmunitarias del útero. Si otros estados siguen el ejemplo de Alabama, otras investigaciones, incluidos los esfuerzos para mejorar los resultados de la FIV y estudiar la biología del desarrollo, podrían correr peligro en todo el país.

La Corte Suprema de Alabama anuló una decisión de un tribunal inferior que negaba a varios padres la capacidad de recuperar daños punitivos por la pérdida accidental de sus embriones congelados. Demandaron a una clínica de fertilidad (el Centro de Medicina Reproductiva) y a un centro médico afiliado en Mobile porque sus embriones, creados mediante FIV, cayeron al suelo y se volvieron inviables. El tribunal inferior había sostenido que los embriones congelados no eran niños según una ley de 150 años de antigüedad que permite a los padres de un niño muerto entablar demandas civiles. Sin embargo, la Corte Suprema del estado declaró que “la ley se aplica a todos los niños no nacidos, independientemente de su ubicación”.

Meredith Wadman. Alabama IVF ruling may halt uterine transplant program. Scientists fear wider research impacts if other states label frozen embryos “children”. Science, 23 Feb., 2024. doi: 10.1126/science.zzvuy11

Cerdos editados genéticamente, resistentes a virus, listos para consumo humano

Los cerdos editados con CRISPR que resisten un virus mortal se están acercando al mercado. Los cerdos, el ganado vacuno y otros animales con genes editados todavía están lejos de la mayoría de los platos, pero una empresa del Reino Unido ha dado un gran paso hacia el supermercado al diseñar varias razas comerciales de cerdos para que sean resistentes a un virus que devasta la industria porcina. La empresa, Genus plc, espera que a finales de año la FDA americana apruebe formalmente los cerdos para el consumo humano generalizado, una novedad en un animal editado genéticamente. Algunos genetistas aplauden la noticia, como Alison Van Eenennaam, de la Universidad de California en Davis. Según ella, no tiene sentido que un cerdo enferme y muera si existe un método para impedir genéticamente que lo haga, lo cual beneficia a los granjeros, a los cerdos y, en última instancia, al consumidor. Pero Van Eenennaam lamenta los obstáculos regulatorios que la empresa tiene que superar. La FDA considera el cambio de ADN realizado por el editor del genoma CRISPR como un “nuevo fármaco en investigación” que requiere múltiples presentaciones de Genus para establecer la seguridad del gen alterado, su capacidad de ser heredado y su estabilidad a lo largo de generaciones, así como la resistencia resultante de los cerdos al virus.

La edición genética realizada por Genus es más astuta que un virus que mata a casi todos los lechones que infecta y también debilita a los más viejos. El virus, que causa una afección llamada síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS), se ha extendido por todo el mundo y le cuesta a la industria porcina unos 2700 millones de dólares al año. Hace ocho años, un equipo dirigido por **Randall Prather** de la Universidad de Missouri informó que podía hacer que los cerdos fueran resistentes al PRRS utilizando CRISPR para desactivar un receptor, CD163, en las células de los cerdos que el virus utiliza para establecer una infección.

Genus, que se especializa en la cría de ganado con los rasgos deseados, ha trasladado “el trabajo de prueba de concepto a escala comercial”. Los científicos de la empresa modificaron animales en cuatro líneas de

cerdos que se utilizan en la producción comercial de carne de cerdo, realizando una edición CRISPR en embriones tempranos que se transfieren a primerizas y luego se reproducen más. En última instancia, esto crea razas con ambas copias del gen CD163 desactivadas.

Rodolphe Barrangou, un científico alimentario de la Universidad Estatal de Carolina del Norte que también es editor en jefe de *The CRISPR Journal*, pero que no participa en el trabajo, dice que el estudio es el “fin del principio” de llevar el ganado editado genéticamente a todo el mundo, porque muchos granjeros probablemente querrán cerdos resistentes al PRRS.

Existen vacunas para el PRRS, pero carecen del 100% de protección que se observa con la edición genética. Prather, cuya universidad posee patentes sobre esta modificación y tiene un acuerdo de licencia con Genus, dice que la edición CRISPR tiene varios beneficios más allá de reducir las pérdidas financieras en la industria porcina. El virus amenaza la seguridad alimentaria y crea “problemas psicológicos y emocionales” para los productores que tienen que sacrificar a los cerdos enfermos. Los cerdos editados con CD163 son una solución.

Hasta ahora, la FDA ha aprobado formalmente dos animales alimentarios genéticamente modificados, pero ninguno de ellos se consume ampliamente. Uno es un salmón que tiene un gen de otra especie de pez y crece más rápido, pero las preocupaciones de los consumidores han limitado las ventas. Al segundo, conocido como cerdo GalSafe y fabricado por Revivacor, se le insertó ADN para inutilizar un gen de una molécula de azúcar en la superficie de sus células. (La ingeniería incluyó un nuevo gen para rastrear la resistencia a un antibiótico). Algunas personas tienen reacciones alérgicas de leves a graves al comer carne de cerdo como resultado de este azúcar, y Revivacor espera que los cerdos GalSafe entren en producción comercial a finales de este año para este mercado especializado. También se realizaron xenotrasplantes experimentales de órganos de cerdos GalSafe en tres personas con muerte cerebral, con la esperanza de que la modificación del azúcar redujera el riesgo de rechazo.

Más recientemente, la FDA otorgó respaldos menos formales a los alimentos con CRISPR a cinco cerdos modificados para ser estériles por un equipo de la Universidad Estatal de Washington y a una línea de ganado editado por Acceligen Inc. para que tuvieran el pelo corto para resistir mejor el calor. Pero ninguno recibió aprobación total para consumo humano ni se está produciendo a escala comercial: los cerdos recibieron una “autorización de uso alimentario en investigación”, que tardó dos años y más de 200.000 dólares en obtenerse, y dos reses de pelo corto y su futura descendencia fueron dada una “determinación de bajo riesgo” para la comercialización. En ambos casos, los cambios introducidos ocurren naturalmente en los animales y, en última instancia, es posible que el ganado no necesite la aprobación de la FDA.

La modificación CD163 utilizada para proteger contra el PRRS bien podría ocurrir naturalmente, pero nunca se ha observado en cerdos, lo que crea mayores obstáculos para la aprobación de la FDA, según Clint Nesbitt, biólogo molecular que supervisa los asuntos regulatorios en Genus.

Los reguladores en Colombia indicaron en octubre de 2023 que debido a que los cerdos editados de Genus no involucran transgénicos, los tratarán de la misma manera que a los animales criados convencionalmente. La empresa también busca la aprobación regulatoria en China, el mayor consumidor de carne de cerdo. La decisión sobre cuándo comenzar a vender los cerdos comercialmente se basará en la combinación correcta de aprobaciones regulatorias a nivel mundial porque Estados Unidos y otros países exportan carne de cerdo a todo el mundo. Una vez que se aprueben los cerdos modificados, a los productores les llevará tiempo incorporarlos a sus rebaños.

Jon Cohen. Science, 23 Feb. 2024. doi: 10.1126/ciencia.zt8zk3c.

Récord de aprobación de nuevos tratamientos por la FDA en 2023

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó un récord de 71 nuevos medicamentos en 2023. Hubo una o dos decisiones controvertidas y una ligera caída en las aprobaciones de primera clase. Pero, en general, las cifras pueden ayudar a calmar las preocupaciones de un regulador más restrictivo tras el recuento de aprobaciones de menos de 40 años de 2022 y señalar una vuelta a la actividad de la FDA tras el fin oficial de la emergencia de salud pública por COVID-19 en Estados Unidos en mayo.

Las aprobaciones de solicitudes de nuevos medicamentos (NDA) de moléculas pequeñas superaron en número a las aprobaciones de solicitudes de licencias de productos biológicos en 2023, pero solo

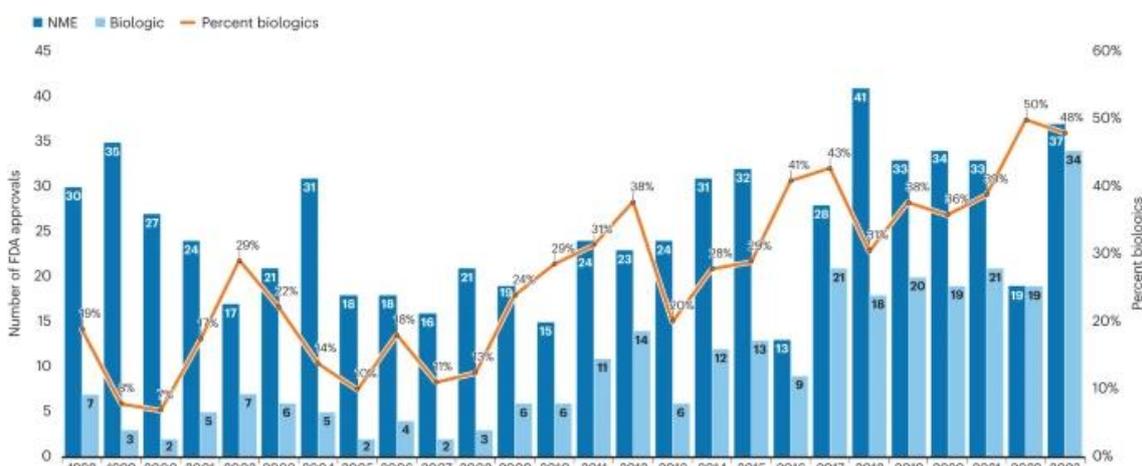
por poco: el 48% de las nuevas aprobaciones fueron de productos biológicos, una proporción superada solo una vez, en 2022. Esto refleja la marcha continua de nuevas modalidades biológicas y un año sólido para el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER, por sus siglas en inglés), la división de la FDA que cubre vacunas, terapias celulares y génicas y productos sanguíneos.

Entre las nuevas aprobaciones de 2023 se encuentran la primera terapia celular editada con CRISPR-Cas9 -Casgev (exagamglogene autotemcel) de Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics, uno de los dos nuevos tratamientos para la enfermedad de células falciformes-, cuatro terapias génicas más y el primer fármaco modificador de la enfermedad de Alzheimer que ha obtenido la aprobación completa, el anticuerpo Leqembi (lecanemab) que combate el amiloide, de Eisai y Biogen. El virus respiratorio sincitial (VRS) se vio afectado con dos nuevas vacunas y una terapia preventiva. En total, hubo más de una docena de nuevos medicamentos basados en anticuerpos, incluido un cuarteto de captadores biespecíficos de células T que combaten el cáncer.

El botín multimodal de CBER también contenía la terapia de reemplazo enzimático (ERT) Adzynma (ADAMTS13 purificada) de Takeda para la púrpura trombocitopénica trombótica congénita, una de las tres nuevas ERT, y Vowst de Seres Therapeutics, esporas fecales que mejoran el microbioma administradas a través de cápsulas orales para prevenir la infección recurrente por *Clostridiodes difficile*.

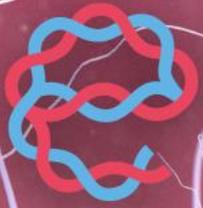
El Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés) de la FDA también aprobó medicamentos en varias modalidades. Además de las moléculas pequeñas y las terapias basadas en anticuerpos, en 2023 se produjeron cuatro nuevos fármacos basados en oligonucleótidos, entre ellos un aptámero de ARN, un ARN interferente pequeño (ARNsi) y dos moléculas antisentido. Es probable que esta amplia categoría continúe expandiéndose: Evaluate Pharma pronostica que los medicamentos basados en ARN y ADN tendrán un valor de más de \$ 60 mil millones para 2028. Se espera que en 2024 se presente una solicitud de aprobación para el candidato a hemofilia A y B de fase 3 de Sanofi *fitusiran*, un siRNA dirigido a la antitrombina con licencia de Alnylam, después de retrasos debido a alteraciones en la dosis.

Por categorías, los productos aprobados se engloban en las siguientes áreas: 21% Cáncer, 20% enfermedades raras, 15% enfermedades infecciosas, 11% sistema nervioso, 8% hematología, 8% enfermedades inflamatorias y autoinmunes, 4% enfermedades endocrinas y metabólicas, 4% enfermedades renales, 3% enfermedades oftalmológicas, 3% enfermedades dermatológicas, y 1% enfermedades cardiovasculares.



Aprobaciones de nuevos medicamentos de la FDA (CDER y CBER).

Senior M. Fresh from the biotech pipeline: record-breaking FDA approvals. *Nat Biotechnol.* 2024 Feb 26. doi: 10.1038/s41587-024-02166-7. Epub ahead of print. PMID: 38409589.



euroespes
health



Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Inmunoterapia anti-amiloidea en la enfermedad de Alzheimer

El lecanemab y el aducanumab aprobados por la FDA son anticuerpos anti-A β que pueden ralentizar el proceso de la enfermedad de Alzheimer, dirigiéndose a los mecanismos fisiopatológicos de la EA. Se encontraron mejoras estadísticamente significativas en los resultados clínicos (CDR-SB, ADCS-ADL-MCI, ADCOMS, ADAS-Cog), la neuroimagen (PET amiloide SUVR) y los biomarcadores (LCR A β 1-42, LCR P-Tau, LCR T-Tau, relación A β 42/40 plasmática, p-tau181 plasmática) con lecanemab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la CDR-SB para aducanumab en comparación con placebo. Por el contrario, el aducanumab contribuyó a las mejoras en los resultados de ADCS-ADL-MCI, ADAS-Cog, neuroimagen y biomarcadores, excepto por la ausencia de datos accesibles para ADCOMS y la relación A β 42/40 plasmática. Ambos medicamentos tuvieron efectos adversos elevados en comparación con el placebo.

Antes de 2003, la FDA aprobó solo cinco medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina. Los primeros cuatro son inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) y la memantina es un agente retenedor del receptor del ácido N-metil-d-aspartico (NMDA). Todos estos medicamentos solo alivian los síntomas y no retrasan la progresión de la enfermedad. En junio de 2021, la FDA anunció la aprobación acelerada del aducanumab, el primer fármaco aprobado para ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer, y otra nueva aprobación de la FDA para la enfermedad de Alzheimer en casi 20 años. El aducanumab es un mab humano que se dirige selectivamente a las formas agregadas de A β , incluidos los oligómeros solubles y las fibrillas insolubles. A pesar de la aprobación de la FDA, la eficacia del aducanumab sigue siendo controvertida. Se utilizó un ensayo clínico de fase III realizado por **Budd** y colaboradores para probar la eficacia de aducanumab. Estos incluyeron dos ensayos grandes, ENGAGE con 1653 pacientes y EMERGE con 1643 pacientes, pero los ensayos se terminaron antes de tiempo debido al resultado de un análisis de futilidad. Una de las razones para interrumpir los ensayos fue que no se cumplió el criterio de valoración primario (CDR-SB) en ENGAGE. Sin embargo, no hay pruebas que demuestren que la terminación prematura de los estudios haya afectado la integridad o la validez de los resultados o conclusiones de ninguno de los estudios. La solidez de los resultados del estudio fue demostrada por análisis de sensibilidad y suplementarios. De hecho, los datos finales de estos dos estudios mostraron una mayor magnitud del efecto del tratamiento en comparación con los datos provisionales no válidos. Cabe destacar que el aducanumab causó una gran reducción del A β cerebral a costa de un ARIA más alto en comparación con el lecanemab. El estudio de **Jeong** y colaboradores también reportó una mayor incidencia de eventos adversos con aducanumab en comparación con otros mabs. La razón de esto puede atribuirse a los diferentes mecanismos biológicos por los cuales los diferentes tipos de mabs se dirigen a A β , así como a su diferente selectividad para la solubilidad de anticuerpos. El aducanumab se dirige parcialmente a los oligómeros, mientras que elimina principalmente la placa amiloide insoluble, que se asocia con el edema cerebral vasogénico, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos.

Tras la reciente aprobación del lecanemab por parte de la FDA en enero de 2023, respaldada por una investigación clínica publicada en febrero de 2023, se descubrió que el lecanemab puede tener una mejor eficacia que el aducanumab. La posible razón del gran grado de efecto de mejora puede ser que el lecanemab es un mabs humanizado IgG1 anti-A β y puede unirse selectivamente a protofibrillas A β grandes y solubles que son las más neurotóxicas y contribuyen a la patogénesis de la EA. El ensayo para acelerar la aprobación de lecanemab fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, de fase III, con el criterio principal de valoración de CDR-SB a los 18 meses. A los 18 meses, el indicador de regresión primario CDR-SB cambió menos desde el inicio hasta el final del seguimiento en el grupo de

lecanemab en comparación con el grupo de placebo, mientras que los indicadores restantes (amiloide, proteína tau, lesiones neurodegenerativas) disminuyeron más. En comparación con el aducanumab, el lecanemab tuvo un menor riesgo de efectos secundarios, posiblemente debido a que se dirige selectivamente a la conformación soluble de A β (es decir, no se une a la placa).

En cuanto a la neuroimagen, la PET SUVr es el único dato de imagen disponible para la evaluación del depósito de A β por PET. Estudios previos han demostrado que la evaluación del enriquecimiento de la carga de placa A β es particularmente relevante para evaluar la viabilidad de los ensayos clínicos en pacientes con EA, donde los criterios clínicos separados parecen conducir a una clasificación errónea grave. La PET-CT puede ayudar a aumentar la posibilidad de un diagnóstico precoz de la EA y ayudar a los pacientes a recibir tratamiento antes de que aparezcan los síntomas para una mejor calidad de vida. Además, se recolectaron y analizaron juntos LCR (A β 1-42, T-Tau, P-Tau) y plasma (p-tau181, relación A β 42/40) de pacientes seleccionados, y se encontró que los cambios en los biomarcadores pueden ser secuenciales en pacientes con EA. Estudios anteriores han demostrado que primero se produce un aumento de las placas de A β , seguido de un aumento de los niveles solubles de p-tau, lo que a su vez puede conducir a la acumulación de ovillos neurofibrilares (NFT) y al posterior deterioro cognitivo.

Aunque la FDA aprobó dos medicamentos para ralentizar el proceso de la enfermedad, aún no se ha considerado la seguridad de estos dos medicamentos y se espera que más ensayos clínicos lo demuestren.

Christopher H. van Dyck y un amplio grupo de colaboradores afiliados a *Alzheimer's Disease Research Unit, Yale School of Medicine, New Haven*; *Eisai, Nutley, NJ*; *the Alzheimer's Therapeutic Research Institute, University of Southern California, San Diego*; *Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis*; *the Memory, Aging, and Cognition Center, Department of Pharmacology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore*; *Eisai, Hatfield, Reino Unido*; *Toronto Memory Program, Toronto*; *Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany*; *Katayama Medical Clinic, Okayama*; *the Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo*; and *the National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo*; *Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ*; *Toulouse Gerontopole University Hospital, Université Paul Sabatier, INSERM Unité 1295, Toulouse*; y el *Alzheimer's Research and Treatment Center*, en Wellington, Florida, realizaron un ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego, de 18 meses de duración, en el que participaron personas de 50 a 90 años de edad con enfermedad de Alzheimer temprana (deterioro cognitivo leve o demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer) con evidencia de amiloide en la tomografía por emisión de positrones (PET) o mediante análisis del líquido cefalorraquídeo. Los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir lecanemab intravenoso (10 mg por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas) o placebo. El criterio principal de valoración fue el cambio desde el inicio a los 18 meses en la puntuación de la *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB; rango, 0 a 18, con puntuaciones más altas que indican un mayor deterioro). Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio en la carga amiloide de la PET, la puntuación en la subescala cognitiva de 14 ítems de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog14; rango, 0 a 90; las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro), la puntuación compuesta de la enfermedad de Alzheimer (ADCOMS; rango, 0 a 1.97; las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro) y la puntuación en la Escala de Actividades de la Vida Diaria del Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer para el Deterioro Cognitivo Leve (ADCS-MCI-ADL; rango, de 0 a 53; puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro). Se incluyeron un total de 1795 participantes, de los cuales 898 fueron asignados para recibir lecanemab y 897 para recibir placebo. La puntuación media de CDR-SB al inicio del estudio fue de aproximadamente 3.2 en ambos grupos. El cambio medio ajustado por mínimos cuadrados con respecto al inicio a los 18 meses fue de 1.21 con lecanemab y de 1.66 con placebo (diferencia, -0.45). En un subestudio con 698 participantes, hubo mayores reducciones en la carga de amiloide cerebral con lecanemab que con

placebo. Otras diferencias de medias entre los dos grupos en el cambio basal a favor del lecanemab fueron las siguientes: para la puntuación ADAS-cog14, -1.44; para el ADCOMS, -0.050; y para la puntuación ADCS-MCI-ADL, 2.0. Lecanemab dio lugar a reacciones relacionadas con la infusión en el 26.4 % de los participantes y anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide con edema o derrames en el 12.6 %. Lecanemab redujo los marcadores de amiloide en la enfermedad de Alzheimer temprana y resultó en una disminución moderadamente menor en las medidas de cognición y función que el placebo a los 18 meses, pero se asoció con eventos adversos. Se necesitan ensayos más largos para determinar la eficacia y la seguridad del lecanemab en la enfermedad de Alzheimer temprana. (Financiado por Eisai y Biogen; NCT03887455).

van Dyck CH. *Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise.* *Biol Psychiatry.* 2018 Feb 15;83(4):311-319. doi: [10.1016/j.biopsych.2017.08.010](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.010). Epub 2017 Aug 24. PMID: 28967385; PMCID: PMC5767539.

van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. *Lecanemab in Early Alzheimer's Disease.* *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: [10.1056/NEJMoa2212948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948). Epub 2022 Nov 29. PMID: 36449413.

Wu W, Ji Y, Wang Z, Wu X, Li J, Gu F, Chen Z, Wang Z. *The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* *Eur J Med Res.* 2023 Nov 28;28(1):544. doi: [10.1186/s40001-023-01512-w](https://doi.org/10.1186/s40001-023-01512-w). PMID: 38017568; PMCID: PMC10683264.

Enfermedad de Parkinson

Causas y mecanismos patogénicos de la enfermedad de Parkinson

La epidemiología de la enfermedad de Parkinson muestra marcadas variaciones en el tiempo, la geografía, la etnia, la edad y el sexo. A nivel internacional, la prevalencia ha aumentado por encima de los cambios demográficos. Hay varias razones potenciales para este aumento, incluida la disminución de otras causas de muerte que compiten entre sí. No se sabe con certeza si la incidencia está aumentando, especialmente en las mujeres o en muchos países de ingresos bajos y medianos donde hay escasez de datos de alta calidad. La enfermedad de Parkinson es más común en personas mayores y hombres, y se ha sugerido una variedad de factores ambientales para explicar por qué, incluida la exposición a agentes neurotóxicos. Dentro de los países, parece haber diferencias étnicas en el riesgo de enfermedad, aunque estas diferencias podrían reflejar un acceso diferencial a la atención de la salud. La causa de la enfermedad de Parkinson es multifactorial e involucra factores genéticos y ambientales. Se ha postulado que tanto los factores de riesgo (p. ej., pesticidas) como los factores protectores (p. ej., actividad física y tendencia a fumar) tienen un papel en la enfermedad de Parkinson, aunque dilucidar la causalidad se complica por el largo período prodrómico. Tras el establecimiento de estrategias de salud pública para prevenir las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, las enfermedades neurodegenerativas crónicas como la enfermedad de Parkinson y la demencia están adquiriendo una merecida mayor prioridad. Se requieren estrategias de prevención multifacéticas que aborden la prevención primaria basada en la población, la prevención secundaria dirigida de alto riesgo y las terapias modificadoras de la enfermedad de Parkinson para la prevención terciaria.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo común que causa una discapacidad importante y una creciente carga de salud pública mundial relacionada con las características motoras, no motoras y cognitivas. Los avances en la genética de la enfermedad de Parkinson, comenzando con la identificación de la α -sinucleína como el primer gen autosómico dominante para la enfermedad de Parkinson, han llevado a un rápido aumento en nuestra comprensión de su patogénesis. Los principales desafíos de la comprensión de la enfermedad incluyen la identificación de nuevas vías en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, y la correlación de estos mecanismos con las manifestaciones clínicas heterogéneas y el curso de la enfermedad. Se han planificado o están en curso una serie de ensayos modificadores de la enfermedad de Parkinson basados en mecanismos, directamente relacionados con estos avances. Algunos ensayos están seleccionando pacientes con variantes genéticas específicas, y es posible que las terapias futuras se dirijan a los mecanismos de la enfermedad en un enfoque de medicina estratificada basado en biomarcadores y genotipos.

La enfermedad de Parkinson es un síndrome clinicopatológico en el que la lentitud asimétrica progresiva del movimiento (bradicinesia), la rigidez, el temblor y la alteración de la marcha se asocian con la pérdida neuronal y la formación de agregados proteicos que contienen α -sinucleína en las neuronas de la sustancia negra, conocidas como cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy. El parkinsonismo puede tener diversas causas patológicas subyacentes, como tau, poliglutamina y patología de la enfermedad de Alzheimer, así como la pérdida de células nigras sin características patológicas distintivas. Varias de estas causas de parkinsonismo con cuerpos de Lewy se han reportado en poblaciones de ascendencia no europea.

La definición de la enfermedad de Parkinson en los criterios de diagnóstico clínico del Banco de Cerebros de Queen Square se relaciona principalmente con el fenotipo motor que responde a la levodopa, y se relaciona directamente con la pérdida celular en la sustancia negra y la denervación dopaminérgica del caudado y el putamen. Aunque las primeras descripciones de la enfermedad de Parkinson incluían características no motoras, el trabajo clinicopatológico de los últimos 20 años se ha centrado en la participación de los sistemas neuronales que afectan al intestino, sistema nervioso autónomo, sueño, olfato, ansiedad y cognición. Los criterios de diagnóstico clínico de la Sociedad de Trastornos del Movimiento para la enfermedad de Parkinson incluyen la ponderación de estas características no motoras, que a menudo son útiles para llegar a un diagnóstico clínico, y se reconocen como determinantes centrales del deterioro de la calidad de vida y la morbilidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Las características no motoras de la enfermedad de Parkinson también podrían proporcionar pistas importantes sobre la patogénesis subyacente de la enfermedad.

La enfermedad de Parkinson es una afección progresiva, y los estudios de la patogénesis de la enfermedad abarcan tanto el inicio de la enfermedad como el desarrollo de características clínicas que empeoran progresivamente, con la participación de múltiples regiones cerebrales.

Los principales mecanismos patogénicos de la enfermedad de Parkinson son: (i) El aumento de la proteína α -sinucleína, que conduce a un aumento de la agregación y a la muerte y disfunción celular. El aumento de la "dosis" del gen *SNCA* (duplicaciones o triplicaciones) causa la enfermedad de Parkinson; es probable que las variantes comunes del *SNCA* conduzcan a un aumento de la expresión de α -sinucleína. (ii) Aumento de la agregación de α -sinucleína. La formación de oligómeros y fibrillas conduce a toxicidad celular. Las mutaciones codificantes en el *SNCA* conducen a un aumento de la agregación de α -sinucleína. (iii) Disfunción mitocondrial: Reducción de la actividad del complejo 1, homeostasis anormal del calcio, aumento de las especies reactivas de oxígeno y reducción de la producción mitocondrial de ATP. Múltiples mutaciones genéticas de la enfermedad de Parkinson conducen a cambios en la función mitocondrial, incluidas *PRKN*, *PINK1* y *LRRK2*. (iv) Alteración del tráfico endosómico-lisosomal. La activación de *LRRK2* y *VPS35* conduce a la fosforilación de las proteínas Rab, lo que conduce a una disminución de la función lisosomal y a una respuesta alterada al daño de la membrana. Las variantes patogénicas raras en *LRRK2* (p. ej., Gly2019Ser) y *VPS35*

conducen a un aumento de la fosforilación de Rab. (v) Disfunción lisosomal. La degradación alterada de la α -sinucleína conduce a un aumento de la α -sinucleína celular. Las mutaciones *GBA1* se asocian con la enfermedad de Parkinson, y las variantes raras en otros genes podrían ser relevantes. (vi) Activación inmunitaria y neuroinflamación. Múltiples factores (agregados de α -sinucleína, antígenos mitocondriales y endotoxinas bacterianas intestinales) promueven respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas, lo que culmina en un aumento de la neuroinflamación y la toxicidad neuronal. Asociación entre las variantes de HLA y la enfermedad de Parkinson; *LRRK2*, *PRKN* y *PINK1* están implicados en la vía inflamatoria.

Los avances en la comprensión de la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, impulsados por la neurogenética, han proporcionado información sobre el inicio y la progresión de la enfermedad. La enfermedad de Parkinson se relaciona con la formación de agregados anormales de α -sinucleína tanto en la periferia como en el cerebro, así como con la propagación de esta patología a través del cerebro. Esta patología se acompaña de activación inmunitaria, neuroinflamación, disfunción mitocondrial y cambios en la función lisosomal y endosomal. Múltiples líneas de evidencia apoyan estos procesos patológicos dispares en la enfermedad de Parkinson, así como evidencia de superposición y convergencia. Ejemplos de esta superposición son *LRRK2* y *PRKN*, que parecen ser importantes tanto en la función endolisosomal como en la mitocondrial, y también podrían tener un papel en la regulación de las respuestas inmunitarias. La importancia de estos procesos es difícil de establecer en la enfermedad de Parkinson idiopática; sin embargo, en las formas mendelianas de la enfermedad de Parkinson, se conoce la causa genética primaria, y la consideración de los diferentes procesos patológicos en estos casos genéticos proporciona cierta comprensión de la base mecanicista de la heterogeneidad clínica de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones en *PRKN* y disfunción mitocondrial primaria tienen un patrón restringido de pérdida celular que se limita en gran medida al sistema nigroestriado dopaminérgico, sin la patología generalizada y las características no motoras que se observan en la enfermedad de Parkinson esporádica típica. Por el contrario, los pacientes con mutaciones *SNCA* o *GBA* y patología prominente de cuerpos de Lewy α -sinucleína tienen características no motoras tempranas, incluida la disfunción autonómica y la demencia, presumiblemente reflejando una patología generalizada en toda la periferia y el cerebro. No está claro si estos vínculos mecanicistas y patológicos con la heterogeneidad clínica observada en las formas genéticas de la enfermedad de Parkinson también son aplicables a la enfermedad de Parkinson esporádica y poligénica, y determinar estas relaciones es un desafío importante en la investigación actual.

A pesar de los avances recientes, muchas controversias siguen sin resolverse. Estas controversias incluyen la contribución de la patología periférica de la α -sinucleína al inicio de la enfermedad; el mecanismo por el cual la patología se propaga desde la periferia al cerebro, y dentro del cerebro; el tamaño y la conformación de los agregados de α -sinucleína que son más neurotóxicos; el equilibrio entre los efectos neuroprotectores y neurotóxicos de la activación inmunitaria y cómo varía a lo largo del curso de la enfermedad; el papel de los agentes infecciosos y microbianos, incluidos los cambios en el microbioma intestinal, en la activación del componente inmunitario de la enfermedad; y el papel de copatologías como la tau, la agregación de β amiloide y la vasculopatía en la contribución a la progresión de la enfermedad. Estas cuestiones son prioridades clave de investigación que deben abordarse mediante una combinación de investigación preclínica y estudios clinicogenéticos longitudinales para plantear las estrategias terapéuticas futuras. A pesar de la complejidad y las controversias en curso que rodean la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, debemos pasar de la era del reemplazo de dopamina a la era de la modificación de la enfermedad.

Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024 Jan 20;403(10423):293-304. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01478-2. PMID: 38245249.

Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024 Jan 20;403(10423):283-292. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01419-8. PMID: 38245248.

Esclerosis Múltiple

Nuevo tratamiento para la Esclerosis Múltiple: Ensayos clínicos con inmunoterapia CAR-T

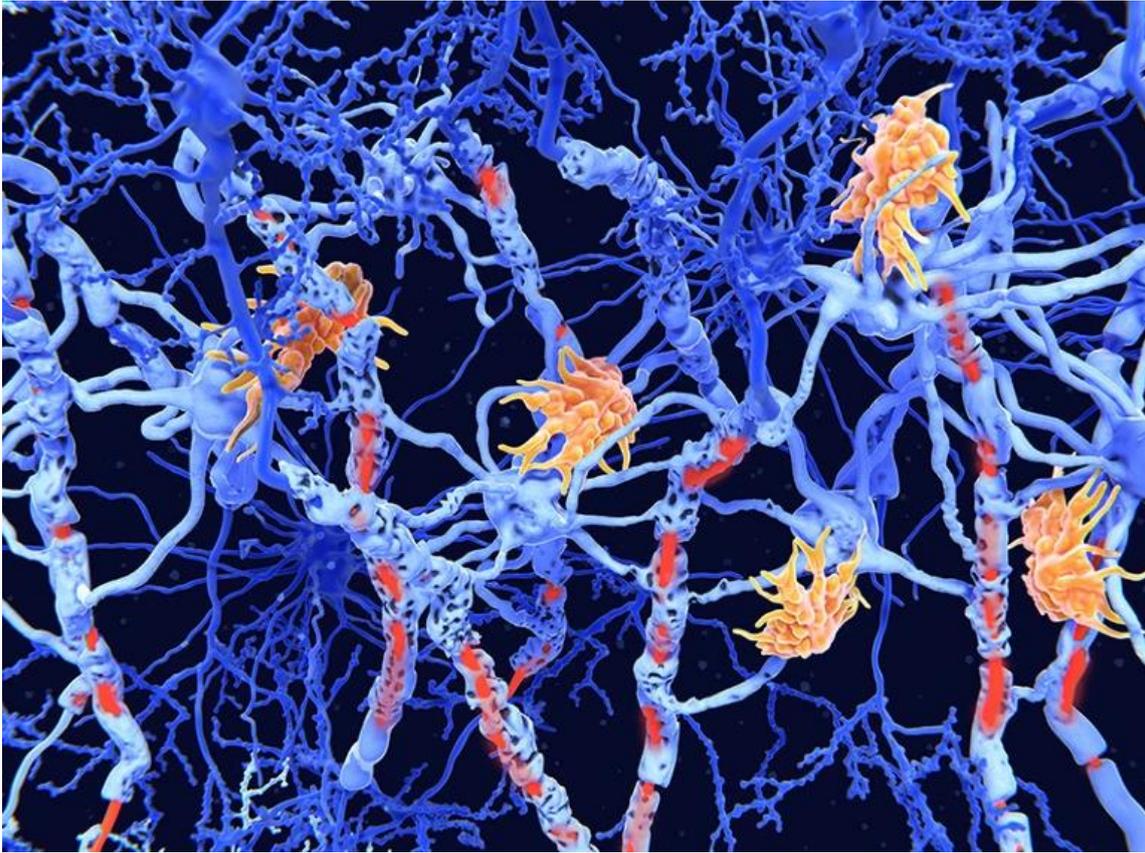
Los primeros ensayos clínicos en Estados Unidos de células modificadas para tratar la esclerosis múltiple han comenzado a reclutar voluntarios. Las células CAR-T se han estado usando en el tratamiento de diversas neoplasias, pero es la primera vez que se intenta tratar una enfermedad neurodegenerativa con esta estrategia de inmunoterapia celular. El proyecto está liderado por **James Chung**, director médico de Kyverna Therapeutics, una empresa de biotecnología de Emeryville, California, responsable del uso de estas células para la esclerosis múltiple.

Las células T con CAR se producen mediante la recolección de células inmunitarias llamadas células T de personas con enfermedades. Las células se editan en un laboratorio para producir proteínas llamadas receptores de antígenos quiméricos (CAR), lo que les permite enfrentarse a un objetivo de elección. Cuando las células CAR-T se vuelven a infundir en la persona de la que provienen, buscan y destruyen a su objetivo.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, impulsada por células T y B equivocadas que atacan a las células nerviosas. Durante décadas, los neurólogos han tratado la esclerosis múltiple con anticuerpos que se dirigen a una proteína llamada CD20, un marcador de las células B. Estos anticuerpos destruyen estas células, manteniendo el sistema inmunitario bajo control. Pero estas terapias, cuando funcionan, ralentizan la enfermedad en lugar de detenerla. Por lo tanto, los investigadores han recurrido a las células CAR-T, y específicamente a aquellas que matan a las células B portadoras de una proteína llamada CD19. Las células T con CAR son mejores asesinos de células que los anticuerpos, y parecen penetrar en los tejidos, incluido el cerebro, a los que los anticuerpos no pueden llegar. Según la teoría, un agotamiento más completo de estas células B debería restablecer el mal funcionamiento del sistema inmunitario, deteniendo el daño cerebral que define la enfermedad.

En Alemania ya se está llevando a cabo un pequeño ensayo de terapia CAR-T para personas con EM, en colaboración con Kyverna. Kyverna también se está asociando con investigadores de la Universidad de Stanford en California en un ensayo de fase I en Estados Unidos que está reclutando participantes. Por otra parte, Bristol Myers Squibb (BMS) en Lawrenceville, Nueva Jersey, está reclutando personas en los Estados Unidos para un ensayo de fase I más grande de sus células CAR-T.

La mayor preocupación con este tratamiento es la toxicidad cerebral, que puede causar confusión, convulsiones y muerte, circunstancias que ya se han observado cuando las células T con CAR se han utilizado para tratar el cáncer. Los cerebros de las personas con EM ya están inflamados, lo que podría exacerbar el peligro.



Credit: Juan Gaertner/SPL. *Nature*, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00470-5>.

Asher Mullard. CAR-T therapy for multiple sclerosis enters US trials for first time. *Nature*, 22 Feb. 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00470-5>.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Avances en el entendimiento y manejo médico de la ELA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa devastadora que afecta a las neuronas motoras. **Shaw** y colegas proporcionan una imagen completa de los diversos mecanismos patológicos implicados en esta compleja enfermedad, y abordan la profunda y diversa cartera de proyectos en desarrollo, destacando los avances en la investigación traslacional de la ELA que podrían ser ampliamente aplicables a otros trastornos neurodegenerativos. La ELA, con un riesgo de por vida de ~1/350, representa un área de enorme necesidad insatisfecha y es un modelo útil de neurodegeneración, con cambios medibles en la función motora en un período de tiempo relativamente corto. El campo de la ELA ha avanzado significativamente en la última década, con un rápido progreso en la comprensión de la arquitectura genética y los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, y en el desarrollo de sistemas modelo preclínicos robustos y explotables. Ahora han surgido posibles biomarcadores de conversión fenotípica, compromiso con la diana y eficacia terapéutica. Los niveles de proteínas de neurofilamentos en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) parecen particularmente prometedores y pueden mejorar la eficiencia de futuros ensayos clínicos y permitir la identificación de subgrupos de respondedores. La identificación de varias vías biológicas con potencial para ser abordadas terapéuticamente ha generado una prometedora cartera de enfoques preclínicos y ensayos clínicos. Los ensayos de terapia génica están ahora preparados para

una traducción exitosa. Además, actualmente se están evaluando terapias combinadas o terapias con el potencial de mejorar varios mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la lesión de las neuronas motoras. Las innovaciones recientes en el diseño de los ensayos están preparadas para mejorar las medidas de resultado y la selección y aleatorización de los pacientes, al tiempo que minimizan el impacto de la heterogeneidad de la enfermedad y aumentan el poder estadístico.

La ELA, también conocida como enfermedad de la neurona motora, es un trastorno neurodegenerativo devastador en el que la degeneración de las neuronas motoras superiores en la corteza motora y las neuronas motoras inferiores en el tronco encefálico y la médula espinal causan una denervación progresiva de los músculos voluntarios. La ELA ocurre en todo el mundo, con una incidencia de aproximadamente 2 por cada 100 000 personas-año, una prevalencia de 6 a 9 por cada 100 000 personas y un riesgo de por vida de aproximadamente 1 en 350. Existen evidencias de que la incidencia de la enfermedad está aumentando. Esto puede explicarse en parte por los cambios demográficos de la población y la mejora de los servicios clínicos que respaldan un diagnóstico preciso. Los antecedentes familiares de ELA están presentes en el 5-10% de los individuos afectados, generalmente con un patrón de herencia autosómico dominante. Sin embargo, las pruebas genéticas sistemáticas han revelado la presencia de una causa genética identificable en una mayor proporción de pacientes con ELA. El avance de la insuficiencia del sistema neuromuscular provoca una debilidad progresiva de los músculos de las extremidades superiores e inferiores, así como de los músculos bulbares y respiratorios. La tasa de progresión de la enfermedad es variable, pero la mayoría de los pacientes mueren por insuficiencia respiratoria neuromuscular dentro de los 2-3 años posteriores al inicio de los síntomas. Existe una superposición entre la ELA y la demencia frontotemporal (DFT): aproximadamente el 5% de los pacientes con ELA desarrollan características manifiestas de DFT, pero una evaluación neuropsicológica detallada revela una alteración más sutil de la función del lóbulo frontal y temporal en hasta el 50% de los pacientes.

Desde el punto de vista patológico, las características clave de la ELA incluyen la pérdida de los cuerpos celulares de las neuronas motoras superiores e inferiores y la degeneración de los tractos corticobulbar/corticoespinal y de los axones de las neuronas motoras inferiores, con cambios de denervación dentro de los músculos. En la mayoría de los pacientes (~97%), la ELA es una proteinopatía de la proteína de unión al ADN TAR 43 (TDP-43). A medida que las neuronas motoras se lesionan, se produce la pérdida de la proteína TDP-43 del núcleo, con agregación citoplasmática en estructuras con morfología compacta o en forma de madeja. Sin embargo, también existe heterogeneidad patológica: la ELA causada por mutaciones en los genes *SOD1* (superóxido dismutasa de Cu-Zn) y *FUS* (fusionada en el sarcoma) no es una proteinopatía TDP-43, aunque sí están presentes agregados de proteínas citoplasmáticas de diferente composición. Además, el subtipo genético más común de ELA, causado por expansiones intrónicas de hexanucleótidos GGGGCC en el gen *C9orf72*, tiene una mala localización de TDP-43, pero tiene agregados proteicos positivos para p62 adicionales causados por proteínas de repetición dipéptida patológicas (DPR).

El diagnóstico de ELA se realiza mediante la exclusión de los trastornos del imitador. Las investigaciones diagnósticas suelen incluir una batería de análisis de sangre, imágenes del cerebro y la columna vertebral para excluir patologías estructurales y una evaluación neurofisiológica. Los criterios diagnósticos incluyen los criterios revisados de El Escorial, los criterios de Awaji Shima y, más recientemente, los criterios simplificados de Gold Coast.

Más de 60 compuestos, con diferentes mecanismos de acción, han sido evaluados en ensayos clínicos en ELA, pero solo tres de ellos han sido aprobados para uso clínico: riluzol, edaravona y AMX0035. Riluzol fue la primera terapia aprobada por la FDA para la ELA. Se considera que reduce la liberación de glutamato en la hendidura sináptica al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje en las neuronas presinápticas y, por lo tanto, mejora la excitotoxicidad. El efecto modificador de la enfermedad se ha considerado modesto, y los resultados iniciales del ensayo indican una prolongación de la supervivencia de aproximadamente 3 meses en promedio. Sin embargo, los

estudios poblacionales que compararon a pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento con riluzol documentaron aumentos sustancialmente mayores en la supervivencia, que oscilaron entre 6 y 19 meses.

La edaravona, un agente antioxidante administrado por vía intravenosa durante 14 días al mes, fue evaluada en varios ensayos en Japón. Durante un período de prueba de 6 meses, hubo evidencia de que la edaravona ralentizó la progresión de la discapacidad en pacientes seleccionados después del inicio de la enfermedad y con una rápida progresión de la enfermedad. Todavía no se sabe si hay un efecto sobre la supervivencia. La edaravona fue aprobada para el tratamiento de la ELA en Japón en 2015, y ha sido aprobada por la FDA (2017), así como por las autoridades reguladoras de Canadá (2018) y otros países asiáticos, incluida China. Hasta la fecha, la edaravona no ha sido aprobada por la EMA. Recientemente se ha aprobado en los EE.UU. una formulación oral de edaravona que probablemente sustituirá rápidamente a la formulación intravenosa en el tratamiento de pacientes con ELA. La FDA aprobó recientemente AMX0035, desarrollado por Amylyx, para el tratamiento de la ELA después de convocar a un panel de expertos en dos ocasiones para considerar los complejos datos del ensayo de fase II. AMX0035 es una combinación de dosis fija de taurursodiol y fenilbutirato de sodio que se considera que mitiga la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico.

Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. Nat Rev Drug Discov. 2023 Mar;22(3):185-212. doi: 10.1038/s41573-022-00612-2. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36543887; PMCID: PMC9768794.

Esquizofrenia

Esquizofrenia Resistente a Fármacos

La esquizofrenia resistente al tratamiento (TRS, por sus siglas en inglés) a menudo se asocia con una carga grave de enfermedad, mala calidad de vida y deterioro funcional. La clozapina es el ejemplo estándar para el tratamiento del TRS, aunque también se sabe que causa efectos secundarios significativos en algunos pacientes. En vista del creciente interés en el papel de los factores genéticos en la psiquiatría de precisión, **Jiangbo Ying** y colegas de Singapur y Toronto realizaron una revisión exploratoria para resumir narrativamente los factores genéticos actuales asociados con TRS, la resistencia a la clozapina y los efectos secundarios del tratamiento con clozapina. Se realizaron búsquedas en PubMed desde el inicio hasta diciembre de 2022 y se incluyeron 104 estudios relevantes en esta revisión. La evidencia existente comprendió asociaciones entre TRS y resistencia a clozapina con factores genéticos relacionados principalmente con los sistemas de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos, específicamente, TRS y rs4680, rs4818 dentro de *COMT* y rs1799978 dentro de *DRD2*; resistencia a clozapina y polimorfismos *DRD3*, polimorfismos *CYP1A2*; aumento de peso con los genes *LEP* y *SNAP-25*; y riesgo de agranulocitosis con polimorfismos relacionados con *HLA*. Todavía se necesitan estudios futuros, incluida la replicación en muestras multisitios más grandes, para dilucidar los genes de riesgo putativos y las interacciones entre diferentes genes y sus correlaciones con factores clínicos relevantes como la psicopatología, el funcionamiento psicosocial, la cognición y los cambios progresivos con el tratamiento a lo largo del tiempo en TRS y resistencia a la clozapina.

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave debilitante que afecta a alrededor del 1% de la población. Los casos prevalentes de esquizofrenia en todo el mundo aumentaron de 13.1 millones en 1990 a 20.9 millones en 2016, lo que contribuye con casi 13.4 millones de años de vida vividos con discapacidad a la carga mundial de morbilidad. La carga económica de la esquizofrenia en los Estados Unidos se estimó en más de USD 60 mil millones anuales. Desafortunadamente, no todos los pacientes con esquizofrenia responden adecuadamente al tratamiento. Aunque el pilar del tratamiento para la esquizofrenia es la medicación antipsicótica, aproximadamente un tercio de los pacientes tienen una respuesta limitada al tratamiento con medicación antipsicótica y se evalúa que tienen esquizofrenia resistente al tratamiento (TRS). Los pacientes con TRS, en comparación con la esquizofrenia en remisión, tienen una mayor tasa de ideación suicida, deterioro del funcionamiento cognitivo, mayores

comorbilidades médicas, menor calidad de vida y mayor costo de tratamiento. Se han propuesto varias hipótesis sobre la neurobiología subyacente de TRS. Una hipótesis sugiere que la TRS es el resultado de la supersensibilidad a la dopamina como resultado de un bloqueo continuo de los receptores de dopamina por medicamentos antipsicóticos. Otra hipótesis afirma que la TRS es el resultado de la desregulación del glutamato, que a su vez estimula la actividad de las proyecciones dopaminérgicas desde el mesencéfalo hacia el cuerpo estriado, dando lugar a síntomas positivos de esquizofrenia.

Los criterios para evaluar la TRS se han actualizado continuamente desde 1966 y se han mencionado en varias guías de práctica, incluidas las de la Asociación Americana de Psiquiatría, el Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda y la Asociación Británica de Psicofarmacología. Con el fin de establecer criterios de consenso para estandarizar la definición de TRS, se formó el grupo de trabajo de Respuesta al Tratamiento y Resistencia en la Psicosis (TRRIP), y propuso que los criterios de TRS incluyeran lo siguiente: (i) síntomas actuales de al menos gravedad moderada; (ii) tratamiento con al menos dos medicamentos antipsicóticos diferentes; (iii) duración del tratamiento de al menos 6 semanas con una dosis diaria total equivalente de al menos 600 mg de clorpromazina; y (iv) adherencia a la medicación de al menos el 80% de las dosis prescritas tomadas.

La clozapina se considera el fármaco estándar para el tratamiento de TRS y también se considera a menudo como un indicador indirecto de la resistencia al tratamiento. Históricamente, en 1988, Kane y sus colegas demostraron por primera vez la eficacia de la clozapina en el tratamiento de TRS. Posteriormente, más estudios han reportado que la clozapina exhibe superioridad sobre otros antipsicóticos para la TRS. Un meta-análisis incluyó a 2530 participantes asignados al azar en 30 ensayos clínicos y encontró que la clozapina fue más efectiva que los neurolépticos convencionales para reducir los síntomas en pacientes con TRS. Otro meta-análisis involucró a 1916 pacientes independientes en 12 estudios controlados y confirmó que la clozapina fue superior en el control de los síntomas psicóticos en TRS. Sin embargo, la clozapina tiene efectos secundarios significativos, algunos de los cuales son graves y potencialmente mortales. Los efectos secundarios comunes de la clozapina incluyen taquicardia, síndrome metabólico, hipersalivación y estreñimiento, mientras que los efectos secundarios graves (con letalidad relativa [RL] calculada como resultados fatales de los casos reportados) incluyen neumonía (RL 30%), miocarditis (RL 12%), arritmia (RL 5%), convulsiones (RL 5%) y agranulocitosis (RL 2%). Hay varios factores que pueden modular el efecto de la clozapina, incluidos los factores genéticos y las interacciones farmacológicas. Para reducir el riesgo de efectos secundarios relacionados con la clozapina, una guía internacional reciente sugiere considerar tres parámetros: (i) un grupo de ascendencia de ADN, (ii) un subgrupo de fumadores y (iii) la presencia o ausencia de un estado metabolizador deficiente de la clozapina.

Para comprender mejor la biología subyacente de TRS y optimizar su tratamiento, existe un creciente interés en los factores genéticos asociados con la TRS y el tratamiento con clozapina. Por ejemplo, un estudio reciente de asociación genética encontró que una interacción entre las intensidades de señal del ácido dopaminérgico y el ácido γ -aminobutírico (GABA) podría diferenciar a los pacientes con y sin TRS. Otro estudio reciente informó que el gen de la glutamato descarboxilasa 1 (*GAD1*) y el gen del receptor GABA tipo B 2 (*GABBR2*) estaban asociados con TRS. Además de los genes relacionados con TRS, los genes asociados con el tratamiento con clozapina también se exploran en otros estudios. Un estudio se centró en la variabilidad en los genes de la enzima citocromo P450 (*CYP*) y encontró que las variantes *CYP2C19* estaban asociadas con la respuesta a la clozapina. Otro estudio evaluó los genes relacionados con los efectos secundarios de la clozapina y demostró que el polimorfismo en el gen del receptor adrenérgico α 2A se asoció con la sialorrea inducida por clozapina.

Como norma, todo paciente a tratamiento crónico con antipsicóticos debería realizar un perfil farmacogenético para que los médicos prescriptores de neurolépticos y otros psicofármacos de uso común en psiquiatría sepan qué fármacos deben prescribir y qué fármacos deben evitar a fin de optimizar eficacia y seguridad.

Ying J, Chew QH, McIntyre RS, Sim K. Treatment-Resistant Schizophrenia, Clozapine Resistance, Genetic Associations, and Implications for Precision Psychiatry: A Scoping Review. Genes (Basel). 2023 Mar 10;14(3):689. doi: 10.3390/genes14030689. PMID: 36980961; PMCID: PMC10048540.

Cacabelos R. The World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing Co., Coruña, 2012.

Iclepertin (BI 425809): Un inhibidor del Transportador de Glicina 1 (GlyT1) para el tratamiento del deterioro cognitivo en Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico caracterizado por síntomas en tres dominios: positivos (p. ej., delirios, alucinaciones), negativos (p. ej., retraimiento social, falta de motivación) y cognitivos (p. ej., deterioro de la memoria de trabajo y de la función ejecutiva). El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS, por sus siglas en inglés) es una carga importante para los pacientes y tiene un impacto negativo en muchos aspectos de la vida de un paciente. Los antipsicóticos son el tratamiento estándar para la esquizofrenia, pero solo abordan los síntomas positivos. Hasta el momento no existen farmacoterapias aprobadas para el tratamiento de las CIAS. La iclepertina (BI 425809) es un inhibidor novedoso, potente y selectivo del transportador de glicina 1 (GlyT1), en desarrollo por **Boehringer Ingelheim** para el tratamiento del CIAS. Los estudios de fase I han demostrado que es seguro y bien tolerado en voluntarios sanos, y el compromiso del objetivo central (inhibición de GlyT1) se logró de una manera dependiente de la dosis de 5 a 50 mg en voluntarios sanos. Un estudio de fase II ha demostrado que la iclepertina es segura y bien tolerada en pacientes con esquizofrenia y mejora la cognición en dosis de 10 mg y 25 mg. Se están llevando a cabo estudios de fase III para confirmar estos resultados positivos iniciales de seguridad y eficacia con la dosis de 10 mg y, si tiene éxito, la iclepertina podría convertirse en la primera farmacoterapia aprobada utilizada para tratar el CIAS.

Rosenbrock H, Desch M, Wunderlich G. Development of the novel GlyT1 inhibitor, iclepertin (BI 425809), for the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2023 Oct;273(7):1557-1566. doi: 10.1007/s00406-023-01576-z. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36971864; PMCID: PMC10465677.

Trastornos de Personalidad

Trastorno límite de la personalidad

El trastorno límite de la personalidad (TLP) afecta aproximadamente del 0.7% al 2.7% de los adultos en los Estados Unidos. El trastorno se asocia con considerables deficiencias sociales y vocacionales y un mayor uso de los servicios médicos. El TLP se caracteriza por cambios repentinos en la identidad, las relaciones interpersonales y el afecto, así como por un comportamiento impulsivo, ira intensa periódica, sentimientos de vacío, comportamiento suicida, automutilación, ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés y síntomas disociativos graves (p. ej., experiencia de irrealidad de uno mismo o de su entorno). El trastorno límite de la personalidad suele ser diagnosticado por un especialista en salud mental mediante entrevistas semiestructuradas. La mayoría de las personas con TLP tienen trastornos mentales coexistentes, como trastornos del estado de ánimo (es decir, depresión mayor o trastorno bipolar) (83%), trastornos de ansiedad (85%) o trastornos por consumo de sustancias (78%). La etiología del TLP está relacionada tanto con factores genéticos como con experiencias adversas en la infancia, como el abuso sexual y físico. La psicoterapia es el tratamiento de elección para el TLP. La psicoterapia, como la terapia dialéctica conductual y la terapia psicodinámica, reduce la gravedad de los síntomas más que la atención habitual, con tamaños de efecto medios (diferencia de medias estandarizada) entre -0.60 y -0.65. No hay evidencia de que ningún medicamento psicoactivo mejore consistentemente los síntomas centrales del TLP. Para los trastornos mentales comórbidos discretos y graves, p. ej., depresión mayor, se puede prescribir farmacoterapia como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina escitalopram, sertralina o fluoxetina. Para el tratamiento a corto plazo de la crisis aguda en el TLP, que consiste en

comportamiento o ideación suicida, ansiedad extrema, episodios psicóticos u otro comportamiento extremo que pueda poner en peligro a un paciente o a otros, se requiere el manejo de crisis, que puede incluir la prescripción de antipsicóticos de baja potencia (p. ej., quetiapina) o el uso no indicado en la etiqueta de antihistamínicos sedantes (p. ej., prometazina). Estos medicamentos son preferibles a las benzodiacepinas como el diazepam o el lorazepam.

Leichsenring F, Heim N, Leweke F, Spitzer C, Steinert C, Kernberg OF. Borderline Personality Disorder: A Review. JAMA. 2023 Feb 28;329(8):670-679. doi: 10.1001/jama.2023.0589. PMID: 36853245.

Depresión

Genética de la Depresión

Los trastornos depresivos (DD) son una de las formas más extendidas de patología psiquiátrica. Según la Organización Mundial de la Salud, alrededor de 350 millones de personas en el mundo se ven afectadas por esta afección. Los estudios familiares y de gemelos han demostrado que la contribución de los factores genéticos al riesgo de aparición de DD es bastante grande. Se han utilizado varios enfoques metodológicos (análisis de genes candidatos, análisis de asociación de todo el genoma, secuenciación de todo el genoma), y se han publicado un gran número de asociaciones entre genes y diferentes variantes clínicas de DD y subfenotipos de los DD. Sin embargo, en la mayoría de los casos, estas asociaciones no se han confirmado en estudios de replicación, y solo se ha demostrado que un pequeño número de genes están asociados con el riesgo de desarrollo de DD. Para determinar el papel de los factores genéticos en la patogénesis de la DD, se requieren más investigaciones de las condiciones relevantes. Se debe prestar especial atención a las características poligénicas observadas en los estudios del genoma completo de la heredabilidad del trastorno sin un efecto pronunciado del gen principal. Estas observaciones acentúan la relevancia del análisis de los roles de interacción génica en el desarrollo y progresión de DD. Es importante que los estudios de asociación de las variantes hereditarias del genoma estén respaldados por el análisis de los cambios dinámicos durante la progresión de DD. Los cambios epigenéticos que causan modificaciones del estado funcional de un gen sin cambiar su secuencia codificante son de interés primordial. Sin embargo, las oportunidades para estudiar los cambios en el epigenoma, el transcriptoma y el proteoma durante los DD están limitadas por la naturaleza de la enfermedad y la necesidad de análisis del tejido cerebral, que solo es posible post-mortem. Por lo tanto, cualquier estudio de asociación entre la patogénesis de DD y los factores epigenéticos debe complementarse mediante el uso de diferentes modelos animales de depresión. Un enfoque triple que comprende la combinación de estudios de asociación génica, la evaluación del estado epigenético en pacientes con DD y el análisis de diferentes cambios "ómicos" en modelos animales de depresión permitirá evaluar la contribución de los factores genéticos, epigenéticos y ambientales al desarrollo de diferentes formas de depresión y ayudar a desarrollar formas de disminuir el riesgo de depresión y mejorar el tratamiento de DD.

La prevalencia mundial de DD varía del 3% en Japón al 16.9% en Estados Unidos. En la mayoría de los países, esta prevalencia oscila entre el 8 y el 12%. Se prevé que, para el año 2020, los DD serán la segunda causa de discapacidad en todo el mundo después de la cardiopatía isquémica. Los DD conllevan una serie de consecuencias desfavorables con relevancia médica y sociológica, y afecta significativamente a la calidad de vida y a la capacidad adaptativa. La depresión grave y a largo plazo combinada con afecciones somáticas o neurológicas crónicas puede llevar a un intento de suicidio. A pesar de la gran importancia médica y social de los DD, no existe una conceptualización clara que explique las causas y los mecanismos del desarrollo de DD. Se han sugerido varias teorías para explicar la aparición de la depresión y han sido confirmadas por estudios bioquímicos, inmunológicos y fisiológicos. Paralelamente a los conocidos modelos de depresión "monoaminas", "citoquinas" e

"inducida por el estrés" (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y teorías del estrés), se han propuesto los fenómenos de alteración de la plasticidad neuronal cerebral y la neurogénesis y la desincronosis del ritmo circadiano (el modelo cronobiológico) para explicar el inicio de la depresión.

Los estudios familiares y de gemelos han proporcionado pruebas sólidas de la contribución de los factores genéticos al riesgo de depresión. Por ejemplo, un meta-análisis de los datos de la investigación de gemelos muestra que la tasa de heredabilidad de la depresión es del 37% (31%-42%), y los datos de los estudios familiares muestran un aumento de dos a tres veces en el riesgo de depresión en la descendencia de primer grado de pacientes con depresión. También se ha demostrado que la heredabilidad es especialmente influyente en las formas graves de depresión. La gravedad de la enfermedad depende de si los DD se heredan por vía materna o paterna.

Desde 1978, cuando se publicó el primer estudio dedicado a identificar posibles genes candidatos relacionados con DD, muchos estudios han buscado genes implicados en la progresión de la depresión en todo el mundo. Sobre la base de los datos disponibles sobre los supuestos mecanismos neurobiológicos subyacentes a DD, se han analizado más de 100 genes candidatos para identificar las posibles asociaciones entre sus alelos y el riesgo de aparición de depresión o sus síntomas. Los estudios de la patogénesis de DD han arrojado resultados contradictorios. El desarrollo de la tecnología de microchips de ADN ha permitido realizar estudios de asociaciones de todo el genoma (GWAS) para buscar factores de riesgo de aparición de la depresión, independientemente de las hipótesis para explicar la patogénesis de la depresión disponibles en ese momento. Sin embargo, los GWAS que utilizan grandes conjuntos de muestras, incluidos miles de pacientes con diferentes formas de DD y decenas de miles de pacientes en meta-análisis, no han podido identificar ningún *loci* específico responsable de la predisposición a DD. Estos estudios tampoco han definido de forma inequívoca los mecanismos biológicos que subyacen a la patogénesis de la patología de los DD. Esta falta de identificación clara de las asociaciones genéticas y los mecanismos subyacentes indica que la depresión es un trastorno psiquiátrico heterogéneo multifactorial complicado. Es probable que la predisposición a DD esté determinada por la acción coordinada de muchos genes y su interacción entre sí y con diversos factores ambientales. También es probable que cada gen por sí solo haga una contribución relativamente pequeña a la patogénesis de la enfermedad.

El análisis genético de la depresión identifica diversas categorías de genes potencialmente asociados a trastorno depresivo: (i) Genes relacionados con el intercambio de neuromedadores monoamínicos: *DRD4* (Dopamine receptor D4), variante de riesgo 48-bp VNTR; *HTR1A* (5-hydroxytryptamine receptor 1A), variante rs6295 (C1019G); *MAOA* (Monoamine oxidase A), variante VNTR en región promotora; *PCLO* (Piccolo presynaptic cytomatrix protein), variante rs2522833; *SLC6A3* (DAT1)(Solute carrier family 6 member 3), variante 40-bp VNTR; *SLC6A4* (5-HTT)(Solute carrier family 6 member 4), variante 44-bp Ins/Del (5-HTTLPR); *TPH2* (Tryptophan hydroxylase 2), variante rs4570625 (alelo G), variante rs11178997 (alelo T), y variante rs17110747 (alelo G). (ii) Genes no asociados a hipótesis monoaminérgica: *ACE* (enzima convertidora de angiotensina I); codifica la enzima clave del RAS; cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II y participa en el control de la presión arterial; variante de riesgo Ins/Del DD vs. II/ID. *APOE* (apolipoproteína E): La proteína codificada por este gen forma parte de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad; desempeña un papel importante en el intercambio de lípidos y colesterol, y activa la lipoproteína lipasa y la lecitina colina aciltransferasas; variantes de riesgo $\epsilon 3$ vs. $\epsilon 2$. *MTHFR* (metilentetrahidrofolato reductasa): La proteína codificada por este gen desempeña un papel clave en el metabolismo del ácido fólico al convertir el 5,10-metilentetrahidrofolato, una coenzima implicada en la remetilación de la homocisteína; variante de riesgo rs1801133 (Alelo T). *CHST11* (carbohidrato sulfotransferasa 11): La proteína codificada por este gen desempeña un papel clave en la biosíntesis de sulfato de condroitina; variante de riesgo rs1344677 2 (Alelo T). *PTPRR* (proteína tirosina fosfatasa, receptor tipo R): La proteína codificada por este gen es miembro de la familia de las proteínas tirosina fosfatasa, que está involucrada en la regulación de muchos procesos celulares, como el crecimiento celular, la diferenciación, la mitosis y la transformación oncogénica; variante de

riesgo rs4760933 (Alelo G). *ADCY9* (adenilato ciclase 9): Codifica la enzima que cataliza la conversión de monofosfato de adenosina (AMP) en AMP cíclico; variante de riesgo rs2239307 (Alelo C). *ITPR1* (receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 1): Codifica un receptor intracelular para el inositol 1,4,5-trifosfato, que media la liberación de calcio del retículo endoplásmico; variante de riesgo rs9311395 (Alelo G). *DNAJB2* (miembro B2 de la familia de proteínas de choque térmico DnaJ (Hsp40)): Codifica una chaperona neuronal que puede ayudar a proteger contra el desarrollo de procesos neurodegenerativos; variante de riesgo rs7596956 (Alelo C). *EHD3* (dominio EH que contiene 3): La proteína codificada por este gen controla la reorganización de la membrana celular y los procesos de endocitosis a través del transporte de endosomas a las membranas celulares y el reciclaje de endosomas en el complejo de Golgi; variante de riesgo rs590557 (Alelo G). *FREM3* (matriz extracelular 3 relacionada con FRAS1): Codifica una proteína de la matriz extracelular que puede desempeñar un papel en la adhesión celular; variante de riesgo rs7676614 (Alelo A). *GNB3* (proteína G subunidad beta 3): Codifica una proteína G que actúa como modulador e interruptor en los sistemas de señalización transmembrana y exhibe actividad GTPasa; variante de riesgo rs5443 (Alelo T). *PHACTR3* (regulador de fosfatasa y actina 3): La proteína codificada por este gen está asociada con el andamio nuclear en las células en proliferación y puede unirse a la actina y a la subunidad catalítica; variante de riesgo rs8122984 (del alelo G). *HS6ST3* (heparán sulfato 6-O-sulfotransferasa 3): La proteína codificada por este gen modifica la heparina sulfato y contribuye a la formación de estructuras necesarias para la interacción del heparina sulfato con diferentes proteínas; dichas interacciones están involucradas en la proliferación celular, diferenciación, adhesión, inflamación y otros procesos; variante de riesgo rs17767562 (Alelo C). *KLHL29* (kelch como miembro de la familia 29): Desconocido; variante de riesgo rs1653765 (Alelo G). *LHFPL2* (lipoma HMGIC fusion partner-like 2): Desconocido; variante de riesgo rs12651937 (Alelo C). *SLC25A21* (familia de transportadores de solutos 25, miembro 21): Codifica una proteína que asegura el transporte de oxodicarboxilato a través de la membrana mitocondrial interna; variante de riesgo rs17105696 (Alelo G). *UGT2A1* (*locus* del complejo A1 de 2 miembros de la familia de glucuronosiltransferasas UDP): Codifica una proteína que participa en la fase II de la desintoxicación de xenobióticos y cataliza la conjugación de sustratos lipofílicos con ácido glucurónico; variante de riesgo rs6832167 (Alelo G). *VGLL4* (miembro de la familia vestigial 4): Codifica un coactivador de factores de transcripción; variante de riesgo rs6781822 (Alelo T). (iii) Genes o regiones genómicas asociados a diferentes formas de depresión en estudios familiares: *NTRK3* (receptor de neurotrofina 3)(15q25.3–26.2) asociado a Depresión recurrente de inicio temprano; 12q23 asociado a Depresión recurrente y trastorno bipolar de predominio depresivo; 3centr, 7p y 18q asociados a Depresión de inicio precoz; 1p36, 12q23.3-q24.11 y 13q31.1-q31.3 asociados a Depresión recurrente sin síntomas de trastorno bipolar; y *SLC6A4* cromosomas 17 y 8 asociados a Trastorno depresivo. (iv) Variantes polimórficas en genes identificados en estudios de asociación de todo el genoma: (1)

rs2715148 en *PCLO* (piccolo presynaptic cytomatrix protein): La proteína codificada por este gen forma parte de la matriz citoesquelética presináptica implicada en la formación de zonas sinápticas activas y en el transporte de vesículas sinápticas. (2) rs4238010 en *CCND2* (cyclin D2): La proteína codificada por este gen está implicada en el control de la regulación del ciclo celular (transición G1/S) en complejo con las quinasas CDK4 o CDK6. (3) rs9416742 y rs999845 en *BICC1* (bicaudal C homolog 1): Codifica una proteína de unión al ARN que participa en la regulación de la expresión génica mediante la modulación de la traducción de proteínas en la embriogénesis. (4) rs2765501 y rs7713917 en *CD5L* (CD5 Molecule Like): Cerca del gen *HOMER1* (proteína de andamiaje de Homer 1), codifica una proteína que participa en la regulación de la respuesta inflamatoria. La proteína codificada por este gen es un miembro de la familia de proteínas de andamiaje *HOMER*, que desempeña un papel importante en la señalización del calcio en muchos tipos celulares. (5) rs17077450: Cerca del gen *DSEL* (dermatan sulfate epimerase-like), la proteína codificada por este gen está implicada en el metabolismo del dermatán sulfato y del condroitín sulfato. (6) rs110634 en *ATP6V1B2* (ATPase H+ Transporting V1 Subunit B2): Codifica una proteína que es una subunidad no catalítica del complejo VI de la ATPasa vacuolar. (7) rs545843 en *SLC6A15* (solute carrier family 6 member 15): Codifica una proteína que es un transportador dependiente de potasio de aminoácidos no cargados que puede

desempeñar un papel en el transporte de precursores de neuromediadores en las neuronas. (8) rs1558477 y rs2522840 en *ADCYAP1R1* (ADCYAP receptor type I) y *PCLO* (Piccolo Presynaptic Cytomatrix Protein): La proteína codificada por *ADCYAP1R1* es un receptor de la proteína 1 activadora de la adenilato ciclasa hipofisaria, que está involucrada en la activación de la adenilato ciclasa; y la proteína codificada por *PCLO* forma parte de la matriz citoesquelética presináptica implicada en la formación de zonas sinápticas activas y en el transporte de vesículas sinápticas. (9) rs11579964 y rs7647854 en *NVL* (Nuclear VCP-Like) y *C3orf70* (chromosome 3 open reading frame 70): *NVL* codifica la proteína *NVL* de la superfamilia AAA-ATPasa, cuyas diferentes isoformas proteicas se han localizado en distintas regiones del núcleo y tienen diferentes propiedades funcionales. (10) rs8020095 y rs161645 en *GPHN* (gephyrin) y *NUDT12* (Nudix Hydrolase 12): *GPHN* codifica la proteína de unión a tubulina gefirina, que está involucrada en el "anclaje" del receptor de glicina del citoesqueleto; es necesario para la localización de los receptores GABAA en la membrana postsináptica; y *NUDT12* codifica una proteína que regula la concentración de nucleótidos individuales de acuerdo con las condiciones ambientales. (11) rs8050326 y rs11152166 en *IRF8* (Interferon Regulatory Factor 8) y *CCBE1* (Collagen And Calcium Binding EGF Domains 1) : *IRF8* codifica el factor transcripcional de la familia de factores reguladores del interferón (IRF), que regula la expresión de genes estimulados por IFN tipo 1; y *CCBE1* codifica una proteína que participa en la remodelación de la matriz extracelular. (12) rs7647854 en *C3orf170* (chromosome 3 open reading frame 170). (13) rs10485715 en *BMP2* (Bone Morphogenetic Protein 2): codifica una proteína que es un ligando secretado de la superfamilia TGF-beta, importante en la formación de hueso y tejido cartilaginoso. (14) rs1863918 en *ZNF354C* (Zinc Finger Protein 354C): codifica una proteína que es un factor transcripcional que se une a secuencias de tipo 5'-CCACA-3'. (15) rs9825823 en *FHIT* (Fragile Histidine Triad): Codifica una hidrolasa trifosfato P1-P3-bis(5'-adenosil), una enzima implicada en el metabolismo de las purinas. (16) rs12552 en *OLFM4* (olfactomedin 4): codifica una proteína que es un factor antiapoptótico que promueve el crecimiento tumoral. (17) rs1432639 en *NEGR1* (neuronal growth regulator 1): codifica una proteína que sirve como moléculas de adhesión celular y regula los procesos celulares como el crecimiento de neuritas y la formación de sinapsis. (18) rs12129573 en *LINC01360* (long intergenic non- protein coding RNA 1360). (19) chr5_103942055_D. (20) rs8025231, sin ubicación clara.

Resumiendo el último cuarto de siglo de investigación sobre el papel de los factores genéticos en la aparición y progresión de DD, observamos la poligenicidad de las enfermedades hereditarias sin efecto pronunciado del gen principal. Esto ha quedado claro en estudios recientes realizados en los estudios CONVERGENCE y PGC y en el análisis de genes candidatos, que muestran que cada uno de los genes implicados probablemente hace una pequeña contribución a la progresión de DD. El importante papel de las interacciones intergénicas no se ha estudiado hasta la fecha y requerirá nuevos métodos para analizar los datos de los estudios de asociación incluyendo la contribución de combinaciones de dos o más marcadores polimórficos de ADN.

Un pequeño pero creciente número de evidencias sugiere que la disfunción mitocondrial puede desempeñar un papel en el desarrollo del TDM. Se encontró que el TDM se asocia con un aumento de la producción de mtROS, lo que podría indicar una disfunción de las mitocondrias. Algunos autores encontraron una disminución de las tasas de producción de ATP mitocondrial y de las proporciones de enzimas mitocondriales en el músculo de pacientes con trastorno depresivo mayor y condiciones físicas crónicas en comparación con los controles. Además, se encontraron niveles reducidos de una parte importante de la cadena de transporte de electrones, CoQ10, en las células mononucleares de suero y sangre periférica recibidas de pacientes con TDM, lo que también puede indicar una disfunción de las mitocondrias.

En la actualidad, sin embargo, se han realizado pocos estudios sobre el papel de las variantes genéticas en el ADN mitocondrial asociado con el TDM. Una delección en el ADNmt en un niño se asoció con síntomas de enfermedad mitocondrial y con depresión unipolar leve-moderada. En muestras de cerebro post-mortem no se han podido demostrar asociaciones entre los haplogrupos

mitocondriales y la depresión mayor. Sin embargo, se revelaron raras mutaciones homoplásmicas con posibles consecuencias funcionales en los genes de la ATP sintasa 8 (ATP8), ATP sintasa 6 (ATP6), ND5 y citocromo b (CYTB). Un meta-análisis identificó *SCL25A37* como un nuevo gen de riesgo de TDM, y también se ha visto que un haplotipo T-C que consiste en rs12457810 y rs12964485 en la región 5' de *NDUFV2* puede ser un factor protector para el desarrollo de TDM en chinos Han.

También es importante complementar los estudios de asociación de las variantes genómicas heredadas con el análisis de las modificaciones dinámicas que ocurren durante los DD. Existe mucho interés en los cambios epigenéticos que pueden modificar el estado funcional de un gen sin cambiar su secuencia codificante. Estas modificaciones epigenéticas pueden ser causadas por la acción de diferentes factores y pueden ser heredadas de forma estable tras la desaparición del factor causante del cambio. Estos factores epigenéticos implican principalmente la metilación del ADN y la modificación de histonas (metilación y acetilación). En los últimos años, varios estudios han analizado los cambios en la metilación del ADN en DD. El primer análisis de todo el genoma de los perfiles de metilación en DD estudió la metilación del ADN en material de la corteza frontal post-mortem de pacientes con DD y personas sanas. En varias regiones, la metilación difirió de manera fiable entre individuos sanos y pacientes con DD. Una investigación replicativa posterior confirmó esta modificación del estado de metilación en pacientes con DD del gen de anclaje 1 de membrana rica en prolina, *PRIMA1*, que codifica la proteína responsable del ensamblaje de la acetilcolina esterasa en tetrámeros y su "anclaje" en las membranas celulares de las neuronas. Este gen no se ha mencionado en asociación con el inicio de DD. Se reportaron cambios en el metiloma en sangre periférica de gemelos discordantes con respecto a la ocurrencia de DD. Este estudio también informó sobre estudios asociativos que muestran que, en algunos casos, los cambios estaban relacionados con genes relacionados con el desarrollo del trastorno (p. ej., *ZBTB20*, *AGTPB1*, *TBC1D8* y *CLSTN1*). Varios estudios se han centrado en las asociaciones entre DD y la metilación o acetilación de histonas. Los cambios en la metilación de lisina de la histona K27H3 se encontraron post-mortem en la región promotora de *BDNF* en la corteza prefrontal y frontal de los pacientes con DD, y estos cambios se correlacionaron bien con el nivel de expresión de *BDNF*.

La investigación de los cambios en el epigenoma, el transcriptoma y el proteoma en los DD probablemente esté limitada por la naturaleza de esta enfermedad y la necesidad de tejido cerebral, que solo es posible post-mortem. Un enfoque triple que combine estudios de asociación génica con la evaluación del estado epigenético de los pacientes con DD y el análisis de los cambios en los modelos animales de depresión, a pesar de las limitaciones de dichos modelos, permitirá a los investigadores identificar las contribuciones de los factores genéticos, epigenéticos y ambientales a las diferentes formas de DD y desarrollar formas de reducir el riesgo de depresión y proporcionar un tratamiento adecuado.

Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. *Genetics Factors in Major Depression Disease. Front Psychiatry*. 2018 Jul 23;9:334. doi: 10.3389/fpsy.2018.00334. PMID: 30083112; PMCID: PMC6065213.

Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, Berk M. *Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers*. 2023 Aug 24;9(1):44. doi: 10.1038/s41572-023-00454-1. PMID: 37620370.

Trastorno de Ansiedad

Genética del Trastorno de Ansiedad

La ansiedad y el miedo son respuestas normales a amenazas potenciales o reales. Pueden llegar a ser frecuentes, excesivas y prolongadas, perjudicando el funcionamiento normal y provocando ansiedad patológica. Los trastornos de ansiedad, incluidos el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad social, las fobias específicas y el trastorno de ansiedad generalizada, son los trastornos mentales más comunes, con una prevalencia de ~14%. Ocurren con más frecuencia en mujeres que en hombres y se tratan con medicamentos y/o terapia cognitivo-conductual. Existen numerosas opciones farmacoterapéuticas, incluidos los medicamentos ansiolíticos, como las benzodiazepinas, y los antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Sin embargo, debido a que las vías moleculares que conducen a la ansiedad excesiva son en gran medida desconocidas, los medicamentos actuales están mal dirigidos y su eficacia es muy variable. También se asocian a efectos secundarios adversos y, en el caso de las benzodiazepinas, el riesgo de tolerancia y adicción limita su uso a largo plazo. En consecuencia, existe una clara necesidad de comprender las bases moleculares de los trastornos de ansiedad y desarrollar mejores modelos preclínicos, requisitos previos para el desarrollo de nuevos tratamientos personalizados.

El desarrollo de nuevos fármacos ansiolíticos requiere mejores modelos animales. La identificación de factores de riesgo genéticos ofrece una ruta para desarrollar modelos animales etiológicamente válidos para comprender los mecanismos neurobiológicos subyacentes y probar las respuestas al tratamiento. Una vez que se encuentra una variante de riesgo genético, es posible investigar en qué gen influye, qué proteína codifica el gen y cuáles son las funciones de la proteína a nivel molecular, celular y de circuito. Alternativamente, si la variante afecta a una molécula de ARN no codificante, es posible determinar las redes reguladoras de genes involucradas. En la esquizofrenia se pueden encontrar ejemplos de modelos de ratón diseñados sobre la base de un enfoque similar. En 2014, un GWAS identificó 108 *loci* genéticos independientes que predisponen a la esquizofrenia. La asociación más fuerte se localizó dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6, dentro de la región del gen *C4*, y se demostró que los pacientes con esquizofrenia tienen niveles más altos de expresión de *C4A* en comparación con los controles. Los ratones transgénicos que sobreexpresan *C4A* humano tienen una menor densidad de sinapsis corticales y un aumento de la poda sináptica mediada por microglía acompañada de alteración del comportamiento social, la memoria de trabajo y el comportamiento similar a la ansiedad, en comparación con los de tipo salvaje. Estos datos sugieren una sobreactivación del sistema del complemento como un mecanismo patogénico de la esquizofrenia y ofrecen posibilidades para el desarrollo de nuevos tratamientos. Otro ejemplo lo proporciona el gen *GRIN2A* de la subunidad del receptor de glutamato NMDA, que alberga variantes comunes, identificadas a través de GWAS, y variantes raras, identificadas por secuenciación del exoma, que se asocian con la esquizofrenia. Estos hallazgos proporcionan un apoyo adicional a la hipótesis del glutamato de la esquizofrenia.

La identificación de variantes genéticas asociadas con trastornos de ansiedad ha progresado rápidamente, en parte gracias a muestras más grandes y a los esfuerzos internacionales de metaanálisis en curso. Se han identificado varias variantes genéticas que predisponen a los trastornos de ansiedad en los GWAS. La hipótesis subyacente de GWAS es que la predisposición genética de un rasgo se debe a un efecto acumulativo de muchas variantes genéticas que son comunes en la población. Normalmente, entre 500 000 y 1 000 000 de SNPs se genotipan en todo el genoma en casos y controles, o en una población de individuos con un rasgo continuo, como la gravedad de los síntomas o los rasgos de personalidad. Aprovechando el desequilibrio de ligamiento que se produce entre SNPs cercanos, se imputan genotipos de SNPs adicionales utilizando un panel de individuos secuenciados de la misma población, para obtener información de millones de SNPs. A continuación, se realiza un análisis de regresión lineal para cada SNP, probando las desviaciones en las frecuencias

alélicas de los SNPs entre los casos y los controles. Los estudios de genes candidatos han sido reemplazados por GWAS debido a los importantes problemas de replicación y al pequeño tamaño de las muestras en los primeros.

Recientemente, se identificaron variantes ultrarraras de truncamiento de proteínas en la esquizofrenia a través de la secuenciación del exoma de un gran número de casos y controles. Si bien los odds ratios de las variantes comunes individuales identificadas a través de un GWAS son muy pequeños, los portadores de las variantes raras identificadas tenían un riesgo sustancial de desarrollar esquizofrenia. La magnitud del riesgo fue similar a las variantes raras del número de copias (CNV) que se han observado en pacientes con esquizofrenia. Hasta donde sabemos, no existen estudios de secuenciación del exoma en los trastornos de ansiedad. En un estudio que examinó a pacientes con diversos trastornos psiquiátricos, se encontró una CNV dentro de *SLC6A3* en un caso de trastorno de ansiedad y en ninguno de los controles. Este hallazgo aún no ha sido replicado por otros estudios. Se necesitan estudios más amplios en trastornos de ansiedad para revelar si el panorama genético de estos trastornos se extiende a variantes raras y CNV que confieren alto riesgo, lo que sería especialmente valioso para el desarrollo de modelos de ratón etiológicamente relevantes.

Los GWAS más grandes de ansiedad han agrupado diferentes diagnósticos del espectro de ansiedad con el objetivo de identificar variantes genéticas generales relacionadas con la ansiedad o el estrés. Además de las muestras clínicas, las cohortes basadas en registros y biobancos, como el Biobanco del Reino Unido y la cohorte danesa iPSYCH, han proporcionado tamaños de muestra más grandes que se necesitan. Ejemplos de genes asociados a trastornos de ansiedad son los siguientes: (1) Variantes genéticas asociadas a trastorno de pánico: rs860554 en *PKP1* (variante intrónica); rs7309727 en *TMEM132D* (variante intrónica). (2)

Trastornos relacionados con la ansiedad y el estrés: rs7528604 en *PDE4B* (variante intrónica). (3) Trastornos de ansiedad: rs1709393 en *LOC15225* (variante intrónica). (4) Puntuación del factor de ansiedad: rs1067327 en *CAMKMT* (variante intrónica). (5) Cuestionario de Cognición de Agorafobia: rs78726293 en *GLRB* (variante intrónica). (6) Trastorno de ansiedad generalizada: rs4603973 en *SATB1-AS1* (variante intrónica); rs6557168 en *ESR1* (variante intrónica); rs12023347 en *LINC01360* (variante intrónica); rs56226325 en *MAD1L1* (variante intrónica); rs6090040 en *TCEA2*, *RGS19*, y *OPRL1*; rs575403075 en *TRPV6*. (7) Diagnóstico médico autoinformado de un trastorno de ansiedad: rs35546597 en *AURKB*; rs10534613 en *IQCE* (variante intrónica). (8) Índice de Sensibilidad a la Ansiedad: rs13334105 en *RBFOX1* (variante intrónica). (9) Puntuación de síntomas del trastorno de ansiedad generalizada excluyendo a los usuarios de medicamentos: rs78602344 en *THBS2* (variante intrónica). (10)

Puntuación del factor de ansiedad social: rs78924501 y rs708012 en *MTCH1* y *FGD2*. (11) Diagnóstico médico autoinformado de un trastorno de ansiedad: rs10809485 en *LOC105375974* (variante intrónica); rs3807866 en *TMEM106B*; rs2861139; rs4855559 en *MYH15* (variante intrónica); rs1187280 en *NTRK2* (variante intrónica).

A pesar de la alta prevalencia y carga de los trastornos de ansiedad, la comprensión actual de su etiología sigue siendo limitada. En otros trastornos psiquiátricos, la investigación genética ha revelado importantes mecanismos patogénicos y, aunque el pequeño tamaño de la muestra y, por tanto, el bajo poder estadístico para identificar asociaciones significativas, han obstaculizado históricamente el progreso de los trastornos de ansiedad, los recientes estudios de biobancos o registros a mayor escala han llevado a la identificación de variantes genéticas que predisponen a los trastornos de ansiedad. Los trastornos de ansiedad tienen una alta comorbilidad entre sí y con otras enfermedades psiquiátricas y somáticas reflejada también en la alta correlación genética entre ellos. Los grandes estudios basados en registros con información sobre todos los diagnósticos médicos tienen el potencial de identificar subgrupos de individuos en función de las trayectorias de la enfermedad, las comorbilidades y la información genómica. La identificación de los factores genéticos generales y

específicos de los subgrupos asociados a la ansiedad brinda oportunidades para dilucidar los mecanismos neurobiológicos subyacentes. Una vez que se ha alcanzado el tamaño de la muestra GWAS requerido para identificar los genes asociados más robustos, la pregunta principal es cómo estas variantes influyen en la función y el comportamiento de los genes. Las variantes intragénicas ofrecen una excelente oportunidad para desarrollar modelos de enfermedad etiológicamente relevantes, que son esenciales para el desarrollo de tratamientos específicos basados en la medicación, las intervenciones psicosociales o la estimulación cerebral. Sin embargo, la mayoría de las variantes identificadas residen fuera de las regiones codificantes de los genes, lo que dificulta la revelación de los genes que regulan.

A pesar de las limitaciones presentes sobre la genética de los trastornos de ansiedad, el screening genómico de neurogenes asociados a enfermedades del sistema nervioso es altamente eficaz para establecer diagnósticos diferenciales; y la definición del perfil farmacogenético de cada paciente es esencial para establecer un tratamiento personalizado que evite toxicidad y dependencia.

Koskinen MK, Hovatta I. Genetic insights into the neurobiology of anxiety. Trends Neurosci. 2023 Apr;46(4):318-331. doi: 10.1016/j.tins.2023.01.007. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36828693.

Tratamiento Multifactorial para el Trastorno de Ansiedad Generalizada: Sin grandes novedades

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es una afección psiquiátrica común, caracterizada por la presencia de aprensión general y preocupación excesiva. El manejo actual consiste en una serie de tratamientos farmacológicos y psicológicos. Sin embargo, muchos pacientes no responden a los tratamientos farmacológicos de primera línea y se están desarrollando nuevos fármacos ansiolíticos.

Aunque no ha habido grandes avances en el tratamiento de la ansiedad, en los años que siguieron a la pandemia COVID-19 se realizaron muchos estudios para analizar el impacto de la pandemia sobre la población, con especial énfasis en el estatus emocional, el estrés, la depresión y la ansiedad. Según **Gerard J. Byrne**, los síntomas de ansiedad autoinformados fueron muy prevalentes durante la pandemia mundial de COVID-19 tanto en la población general como en grupos seleccionados. Sigue habiendo opiniones divididas sobre si la terapia cognitivo-conductual (TCC) basada en Internet no es inferior a la TCC cara a cara para el TAG. Una revisión sistemática del tratamiento farmacológico para el TAG mostró eficacia para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRS), la agomelatina y la quetiapina. Puede haber un lugar para la estimulación magnética transcraneal repetitiva en el tratamiento del TAG. Hubo alguna evidencia de eficacia para las terapias complementarias, como el ejercicio físico, el yoga, la acupuntura y la *Withania somnifera* (ashwagandha). Sin embargo, una revisión sistemática del cannabidiol y el tetrahidrocannabinol no encontró pruebas suficientes de eficacia en los trastornos de ansiedad.

Lee y Stein señalan que además de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRS) y las benzodiazepinas, la agomelatina ha demostrado eficacia en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Otros productos novedosos, como la ketamina, la psilocibina y el cannabidiol, están en proceso de reunir pruebas que apoyen el tratamiento de los trastornos de ansiedad. En la terapia psicológica, se han probado diversos tratamientos psicológicos para los trastornos de ansiedad, como la intervención basada en la atención plena, la terapia de aceptación y compromiso, la terapia psicodinámica, la terapia centrada en las emociones y la terapia dialéctica conductual. Aun así, la mayoría de las terapias no han demostrado ser superiores a la terapia cognitivo-conductual (TCC). En hallazgos muy preliminares, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) fue efectiva en el TAG; la estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS) fue eficaz para el trastorno de ansiedad social

(TAE) y el TAG, y la terapia de exposición aumentada para miedos específicos. Las intervenciones basadas en Internet y en dispositivos móviles tienen una eficacia comparable a la terapia presencial.

Existe una gama de tratamientos eficaces para el TAG, en particular duloxetina, escitalopram, pregabalina, quetiapina y venlafaxina. Existe una base de evidencia limitada para apoyar el tratamiento farmacológico adicional de los pacientes con TAG que no han respondido al tratamiento inicial. Aunque muchos ansiolíticos novedosos han progresado a ensayos clínicos, la traducción a partir de modelos animales ha sido en su mayoría infructuosa. Sin embargo, el potencial de varios compuestos, incluidos ciertos psicodélicos, la ketamina, la oxitocina y los agentes que modulan los sistemas de orexina, endocannabinoides e inmunológico, merecen ser estudiados en profundidad, ya que la evidencia actual es muy limitada y la mayoría de las opiniones pueden estar sesgadas tanto por presión ideológica como por conflictos de interés.

Byrne GJ. *Interventions for generalized anxiety disorder. Curr Opin Psychiatry. 2023 Mar 1;36(2):134-139. doi: 10.1097/YCO.0000000000000840. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36705012.*

Lee HJ, Stein MB. *Update on treatments for anxiety-related disorders. Curr Opin Psychiatry. 2023 Mar 1;36(2):140-145. doi: 10.1097/YCO.0000000000000841. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36480651.*

Fagan HA, Baldwin DS. *Pharmacological Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Current Practice and Future Directions. Expert Rev Neurother. 2023 Jun;23(6):535-548. doi: 10.1080/14737175.2023.2211767. Epub 2023 May 15. PMID: 37183813.*

Epilepsia

Epilepsia del lóbulo temporal mesial

Los lóbulos temporales son la región cerebral más común para desarrollar epileptogenicidad. Históricamente, los "ataques uncinados" fueron descritos por primera vez por **Hughlings Jackson** en el siglo XIX, vinculando las convulsiones que se presentaban como "estados de sueño" con lesiones en el uncus del lóbulo temporal. A mediados del siglo XX, el término "epilepsia psicomotora" fue introducido por **Gibbs** y **Gibbs** para describir los hallazgos semiológicos psíquicos y emocionales característicos de los pacientes con convulsiones que surgen de los lóbulos temporales y sus características electrofisiológicas asociadas. Estos fenómenos experimentales fueron estudiados posteriormente por **Jasper** y **Penfield** mediante experimentos de estimulación intraoperatoria y se confirmó que surgían de los lóbulos temporales.

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (MTLE, por sus siglas en inglés) a menudo se discute como una entidad separada porque es bastante distinta de su contraparte lateral en términos de etiología, semiología, imágenes y características electrofisiológicas. Además, los lóbulos temporales mesiales tienden a ser el sitio de origen de cerca del 80% de todas las TLE.

La mayoría de los casos de MTLE son esporádicos, aunque las formas familiares no son infrecuentes. Hasta una quinta parte de los pacientes con MTL no lesionado recién diagnosticados podrían tener un atributo familiar. La investigación ha identificado un *locus* genético para la MTLE familiar en una familia numerosa con fenotipo MTLE autosómico dominante. Se observó que los casos familiares de MTLE exhiben un patrón hereditario complejo y, por lo general, no exhiben esclerosis temporal mesial en las imágenes.

La esclerosis del hipocampo (HS) es la anomalía histopatológica más común encontrada en pacientes con TLE resistente a los medicamentos. En una serie europea de 9523 pacientes con epilepsia sometidos a cirugía, se identificó HS en el 36.4%, tumores asociados a la epilepsia a largo plazo (LEAT) en el 23.6% y displasias corticales focales (FCD) en el 19.8%. Las FCD se clasifican como malformaciones del desarrollo cortical (ECM), que también incluyen polimicrogiria, heterotopía nodular y hamartomas, que son patologías menos comunes relacionadas con la epilepsia del lóbulo temporal. Otras etiologías menos frecuentes son las postinfecciosas (más frecuentemente después de la encefalitis por VHS), las malformaciones vasculares, las lesiones isquémicas, las lesiones inflamatorias y la encefalomalacia traumática antigua.

No parece haber una edad específica o predominio sexual en la MTLE. Los pacientes suelen tener antecedentes perinatales normales y un desarrollo normal. Por lo general, tienen un examen neurológico normal y están cognitivamente intactos. Los antecedentes de convulsiones febriles en la infancia son un presagio importante para el desarrollo de la MTLE. En un estudio prospectivo realizado en 226 niños con estado epiléptico febril [FEBSTAT], se encontraron indicios de lesión aguda del hipocampo en 9.7 % de los pacientes. Posteriormente, la resonancia magnética cerebral de seguimiento en 14 de estos 22 pacientes mostró esclerosis del hipocampo en 10 y pérdida de volumen del hipocampo en 12. Otros factores de riesgo menos importantes son el traumatismo craneoencefálico, el traumatismo congénito, la infección del sistema nervioso central (SNC) infantil y los infartos en el territorio de la arteria cerebral posterior.

La esclerosis del hipocampo se observa histopatológicamente como la pérdida de células piramidales segmentarias en las regiones CA1, CA3 y CA4, mientras que las células granulosas piramidales y de circunvolución dentada CA2 son más resistentes a las convulsiones. La pérdida de células neuronales se asocia con la astrogliosis reactiva que causa rigidez del tejido, lo que tradicionalmente se ha denominado "esclerosis del cuerno de Amón". Algunos de los mecanismos patológicos propuestos incluyen la alteración de los circuitos neuronales, lo que provoca la germinación aberrante de fibras musgosas y el reordenamiento molecular/plasticidad de la expresión de los canales iónicos y los receptores de neurotransmisores. También se han observado anomalías en la circunvolución dentada en forma de dispersión de células granulosas. Además, la pérdida celular variable también es detectable en las regiones corticales adyacentes, como el subículo, la corteza entorrinal y la amígdala.

Se han propuesto varios sistemas de clasificación para la HS. El más utilizado es el sistema de clasificación ILAE, que divide la HS en tres tipos basándose en un estudio semicuantitativo de la pérdida de células segmentarias dentro de los subcampos del hipocampo. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) tipo 1 tiene pérdida de CA1 y CA4; El ILAE Tipo 2 tiene una pérdida predominante de CA1 y el ILAE Tipo 3 tiene una pérdida predominante de CA4.

Las malformaciones del desarrollo cortical representan una amplia gama de lesiones corticales que resultan de la alteración de los procesos normales de desarrollo que involucran a las células implicadas en la formación del manto cortical. Las displasias corticales focales (FCD) representan el tipo más común de ECM y demuestran característicamente la interrupción de la laminación cortical normal por la presencia de "neuronas aberrantes grandes", así como de "células grotescas" tanto en la corteza como en la sustancia blanca subcortical. Los gangliogliomas y los tumores neuroepiteliales disembriopásicos (TNE) son los tumores asociados a la epilepsia a largo plazo (LEAT) más frecuentes, que comprenden el 65% de los tumores cerebrales encontrados en pacientes sometidos a cirugía de epilepsia.

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha publicado recientemente un sistema actualizado de clasificación multinivel para las epilepsias con el fin de destacar la base etiológica de la enfermedad del paciente. Sobre la base de esta revisión, los pacientes con MTLE generalmente se clasifican como epilepsia focal y se manifiestan como convulsiones de inicio focal con o sin alteración de la conciencia. Cuando se conserva la conciencia, el paciente puede describir la aparición de sensaciones inusuales

conocidas como auras. Las auras pueden ser síntomas viscerales, autonómicos, gustativos o afectivos. Los pacientes suelen experimentar un aumento de la sensación epigástrica, náuseas y alucinaciones olfativas y/o gustativas. Pueden producirse sensaciones psíquicas, como la despersonalización (sensación de extracorpórea), el *déjà vu* (sensación de familiaridad), el *jamaís vu* (sensación de falta de familiaridad), el *déjà entendu* (oír sonidos familiares) o las visiones panorámicas (un rápido recuerdo de episodios del pasado). También pueden aparecer sentimientos disfóricos o eufóricos, miedo, terror, ira y otras sensaciones. A menudo, los pacientes encuentran el aura difícil de describir. Las características autonómicas incluyen piloerección, palidez/rubor, taquicardia o dilatación pupilar. Con la pérdida de la conciencia, los pacientes tienen un paro conductual y presentan una apariencia facial inexpresiva, seguida de la aparición de automatismos oro/faciales/alimentarios, como chasquidos de labios, masticación, succión o deglución, que suelen ir acompañados de automatismos gestuales ipsilaterales, como movimientos repetitivos de las manos, comportamiento de pellizcarse o inquietarse, desnudarse y posturas distónicas contralaterales de las extremidades. La presencia del habla sugiere un inicio de crisis hemisférica no dominante, pero su ausencia no es un hallazgo lateralizante confiable. Los pacientes suelen tener un período de confusión postictal después del episodio. Con menos frecuencia, los episodios pueden progresar a convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Aunque el advenimiento de los medicamentos antiepilépticos ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con epilepsia al reducir la frecuencia de las convulsiones, muchos de los pacientes con MTLE tienen una mayor tendencia a volverse farmacorresistentes con el tiempo. Los estudios han demostrado que menos del 25 % de los pacientes con MTLE permanecieron libres de convulsiones durante más de un año.

El objetivo de la evaluación prequirúrgica para la cirugía de la epilepsia es lateralizar y localizar el foco de la convulsión con precisión; esto incluye la evaluación de fase I y fase II: La evaluación de fase I incluye el uso de modalidades no invasivas para determinar dónde comienza la convulsión; esto incluye técnicas como video-EEG, MEG, MRI, PET interictal, SPECT/SISCOM ictal y evaluación neuropsicológica. Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que afecta al lóbulo temporal dominante también necesitan una resonancia magnética funcional y/o una prueba intracarotídea de amobarbital/metohexital (AMA) para la lateralización del lenguaje y la memoria. La evaluación de fase II incluye el uso de electrodos colocados quirúrgicamente directamente sobre el parénquima cerebral para determinar dónde se origina exactamente la convulsión. Esta fase implica el uso de técnicas invasivas como la colocación de rejillas/tiras subdurales y/o la colocación de electrodos de profundidad para electrocorticografía (ECoG) y estereoelectroencefalografía (SEEG).

El fondo del EEG en pacientes con epilepsia mesial del lóbulo temporal suele ser normal. Puede haber períodos de enlentecimiento intermitente observados en las derivaciones del EEG temporal anterior que se vuelven prominentes durante el sueño y la hiperventilación y son sugestivos de disfunción cerebral focal. A veces, el enlentecimiento focal puede ser más robusto y se manifiesta como actividad delta rítmica intermitente temporal (TIRDA). Además de la ralentización, la anomalía clásica del EEG interictal en el MTLE son picos u ondas agudas que se invierten en fase sobre las regiones temporales anteriores. La orientación dipolar de estas ondas agudas parece tener la máxima electronegatividad y voltaje en las derivaciones temporales basales (T8/T9; FT8/FT9) y la electropositividad ampliamente distribuida en las derivaciones centroparietales contralaterales (C3/C4; P3/P4). Las ondas agudas en la región temporal anterior se presentan en la mayoría de los pacientes con MTLE. Tienden a ocurrir con más frecuencia durante la somnolencia y las primeras etapas del sueño. Se vuelven menos frecuentes durante el sueño REM y son algo similares en frecuencia a los que se observan durante los períodos de vigilia. Los hallazgos del EEG ictal en pacientes con MTLE son únicos en comparación con la epilepsia neocortical debido a su acumulación gradual y rítmica y a su diseminación tardía a las regiones cerebrales vecinas. Las convulsiones que surgen del hipocampo generalmente se extienden a las regiones temporales basales. Por lo tanto, el uso de electrodos esfenoidales puede ser muy útil para detectar el inicio ictal en muchos de los casos con este tipo de

convulsiones. El patrón característico que se observa al inicio de una convulsión de MTL es una actividad theta rítmica que comienza en los contactos de electrodos temporales o esfenoideales antero-inferiores anteriores con una diseminación gradual a las regiones temporales laterales, insulares y frontales. Una característica localizadora importante que a veces se puede presentar es la aparición de atenuación difusa del EEG y el cese de las descargas epileptiformes interictales (IED) al inicio de la convulsión. Después de la aparición, se observa una acumulación rítmica más lenta de theta o un aumento organizado, que evoluciona gradualmente en frecuencia y amplitud hasta que la convulsión se extiende a las regiones cerebrales vecinas y luego se propaga al hemisferio contralateral. Cuando el inicio del EEG precede al inicio clínico, la localización del inicio de la convulsión en el hemisferio ipsilateral es cercana al 95%. Por último, en los estudios se encontró que el enlentecimiento postictal es una característica lateralizante importante hasta en el 70 % de los casos. Por el contrario, es menos probable que surja un inicio ictal con enlentecimiento unilateral de delta y picos interictales repetitivos en la región temporal mesial. Además, el inicio de las convulsiones con actividad rítmica bilateral y el retraso en la evolución a un patrón temporal es un indicador precario de las convulsiones que surgen de la región temporal mesial.

El tratamiento de primera línea para el MTLE incluye el inicio de un tratamiento farmacológico antiepiléptico (DEA) adecuadamente elegido. Para los pacientes con MTLE, los FAE más eficaces son los que se usan para tratar epilepsias focales como la carbamazepina, la oxcarbazepina, el levetiracetam, la lamotrigina y el topiramato. Estos fármacos pueden ser monoterapia o, con mayor frecuencia, en combinación para lograr una ausencia adecuada de convulsiones. Sin embargo, es bien sabido que los pacientes con MTLE a menudo tienen una respuesta inadecuada a la terapia farmacológica antiepiléptica. Es posible que algunos pacientes que responden inicialmente también terminen siendo resistentes al tratamiento médico en unos pocos años. Los abordajes no farmacológicos acaban desempeñando un papel esencial en el tratamiento de los pacientes con ELM refractario a los medicamentos o resistentes a los fármacos. Estos incluyen enfoques quirúrgicos y de neuroestimulación.

Los abordajes quirúrgicos para la MTLE incluyen la resección abierta y otras técnicas mínimamente invasivas. La cirugía resectiva abierta estándar se considera la opción de tratamiento más eficaz y segura para el LES con superioridad a la terapia médica prolongada en términos de resultados a largo plazo. Se han empleado varios procedimientos quirúrgicos, como la lobectomía temporal anterior estándar, la lobectomía temporal anteromedial, la amígdalohipocampectomía selectiva y la resección del polo temporal. La terapia resectiva ha demostrado un resultado excelente, especialmente si se realiza temprano. La resección quirúrgica ofrece ausencia de convulsiones posoperatorias a los dos años en 60 a 80 % de los pacientes con MTLE resistente a los medicamentos, mientras que los seguimientos a largo plazo presentan resultados menos favorables. Por lo general, la lobectomía temporal anterior es inocua y la complicación neurológica más común después de esta cirugía resectiva de la epilepsia es un déficit menor del campo visual.

Los avances en nuestra comprensión de las redes epilépticas han mejorado nuestra capacidad para definir mejor la zona epileptógena en pacientes con epilepsia. El objetivo de desarticular las redes epilépticas con la menor lesión quirúrgica posible ha llevado al desarrollo de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas para la epilepsia. Las técnicas mínimamente invasivas son la radiocirugía estereotáctica (SRS), la termocoagulación estereotáctica por radiofrecuencia (SRT), la terapia térmica intersticial con láser (LITT) y la ablación por ultrasonido focalizada (FUS) guiada por IRM. La SRS con gamma knife y Cyberknife administra radiación ionizante a un objetivo focal de las estructuras temporales mesiales en MTLE y ha demostrado una libertad de convulsiones postoperatoria comparable en comparación con la cirugía invasiva. De manera similar, la termocoagulación guiada por estereoEEG (SEEG) y la terapia térmica intersticial con láser (LITT) también han mostrado nuevos desarrollos prometedores y se han empleado como opciones alternativas a la cirugía resectiva estándar.

La neuroestimulación para el tratamiento de la epilepsia incluye la estimulación del nervio vago (ENV), la neuroestimulación sensible (RNS) y la estimulación cerebral profunda (DBS). Por lo general, se reservan para pacientes que no son aptos para la cirugía resectiva o que no están dispuestos a someterse a cirugía. La RNS se puede utilizar para pacientes con focos convulsivos bitemporales o focos que involucran regiones cerebrales elocuentes. La neuroestimulación también podría ser una opción para los pacientes que tienen recurrencia de convulsiones después de la cirugía. En pacientes con epilepsia bitemporal, los datos de ECoG a largo plazo del sistema RNS pueden proporcionar información que permita identificar si un lóbulo temporal es responsable de la mayoría de las convulsiones en ciertos pacientes; Si es así, la cirugía resectiva puede ser una consideración en estos pacientes.

Además del manejo de las convulsiones, los pacientes con MTLE pueden tener problemas cognitivos, comorbilidades psiquiátricas y problemas psicosociales. Un abordaje integral para el manejo de un individuo con MTLE debe tener en cuenta las comorbilidades cognitivas y psiquiátricas que a menudo acompañan a esta afección.

Nayak CS, Bandyopadhyay S. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119319.

Ictus

Tratamiento del ictus con Tenecteplasa

Los agentes trombolíticos, incluida la tenecteplasa, generalmente se usan dentro de las 4.5 horas posteriores al inicio de los síntomas del accidente cerebrovascular. La información sobre si la tenecteplasa confiere beneficios más allá de las 4.5 horas es limitada. La tenecteplasa es un activador del plasminógeno recombinante específico para la fibrina, derivado del t-PA natural. Se une al componente fibrina del trombo (coágulo sanguíneo) y convierte selectivamente el plasminógeno unido al trombo en plasmina, la cual degrada la matriz de fibrina del trombo.

Gregory W. Albers y colaboradores realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que participaron pacientes con accidente cerebrovascular isquémico para comparar la tenecteplasa (0.25 mg por kilogramo de peso corporal, hasta 25 mg) con el placebo administrado entre 4.5 y 24 horas después de la última vez que se supo que el paciente estaba bien. Los pacientes debían tener evidencia de oclusión de la arteria cerebral media o de la arteria carótida interna y tejido rescatable, según lo determinado en las imágenes de perfusión. El resultado primario fue la puntuación ordinal en la escala de Rankin modificada (rango, 0 a 6, con puntuaciones más altas que indican mayor discapacidad y una puntuación de 6 que indica muerte) en el día 90. Los resultados de seguridad incluyeron la muerte y la hemorragia intracraneal sintomática.

En el ensayo participaron 458 pacientes, de los cuales el 77.3% se sometió posteriormente a trombectomía. Se asignó a 228 pacientes para recibir tenecteplasa y a 230 para recibir placebo. La mediana de tiempo entre el momento en que se supo por última vez que el paciente estaba bien y la aleatorización fue de aproximadamente 12 horas en el grupo de tenecteplasa y de aproximadamente 13 horas en el grupo de placebo. La mediana de la puntuación en la escala de Rankin modificada a los 90 días fue de 3 en cada grupo. El odds ratio común ajustado para la distribución de las puntuaciones en la escala de Rankin modificada a los 90 días para la tenecteplasa en comparación con placebo fue de 1.13. En la población de seguridad, la mortalidad a los 90 días fue del 19.7% en el grupo de tenecteplasa y del 18.2% en el grupo de placebo, y la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática fue del 3.2% y del 2.3%, respectivamente. El tratamiento con tenecteplasa que se inició

entre 4.5 y 24 horas después del inicio del accidente cerebrovascular en pacientes con oclusiones de la arteria cerebral media o de la arteria carótida interna, la mayoría de los cuales se habían sometido a trombectomía endovascular, no dio lugar a mejores resultados clínicos que los que recibieron placebo. La incidencia de hemorragia intracerebral sintomática fue similar en los dos grupos. (Estudio financiado por Genentech; TIMELESS ClinicalTrials.gov número, NCT03785678).

El tratamiento trombolítico intravenoso con alteplasa ha sido, por lo general, el tratamiento estándar para los pacientes elegibles dentro de las 4.5 horas posteriores al inicio del accidente cerebrovascular isquémico. Una limitación para extender la ventana de tiempo para la trombólisis ha sido un aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal. En un análisis conjunto de nueve ensayos aleatorizados que seleccionaron pacientes con accidente cerebrovascular sobre la base de una tomografía computarizada (TC) de la cabeza sin contraste y compararon la alteplasa con placebo o el control abierto (sin un grupo de placebo) administrado no más de 6 horas después del inicio del accidente cerebrovascular, el tratamiento con alteplasa aumentó significativamente las probabilidades de hemorragia intracraneal sintomática. En pacientes con perfiles de imagen favorables con tejido cerebral recuperable, la trombólisis intravenosa en una ventana prolongada puede ser segura y eficaz. Sin embargo, los pacientes de estos ensayos no se sometieron a una trombectomía endovascular, que se ha convertido en el tratamiento preferido para los pacientes con oclusiones de vasos grandes y evidencia de imágenes de tejido recuperable que pueden ser tratados dentro de las 24 horas posteriores al inicio del accidente cerebrovascular.

La tenecteplasa es una forma modificada de activador del plasminógeno tisular humano que fue aprobada en el año 2000 para reducir la mortalidad entre los pacientes con infarto agudo de miocardio. Varios ensayos han demostrado la no inferioridad de la tenecteplasa a la alteplasa cuando el tratamiento se inicia dentro de las 4.5 horas posteriores al inicio del accidente cerebrovascular, y las pautas más recientes de la Asociación Americana del Corazón-Asociación Americana de Accidentes Cerebrovasculares (AHA-ASA) para el accidente cerebrovascular isquémico agudo indican que la tenecteplasa es una alternativa razonable a la alteplasa en el accidente cerebrovascular agudo.

Los datos sobre el uso de tenecteplasa más allá de las 4.5 horas posteriores a la aparición de los síntomas son limitados. En un ensayo de tenecteplasa en pacientes que tenían síntomas de accidente cerebrovascular al despertar, pero que no se seleccionaron sobre la base de imágenes de perfusión por TC o IRM de perfusión-difusión, se observó que el tratamiento con tenecteplasa no se relacionó con mejores resultados funcionales que el placebo; sin embargo, los resultados de seguridad fueron similares a los de la terapia trombolítica administrada dentro de las 4.5 horas posteriores al inicio. Un ensayo de prueba de concepto mostró la viabilidad del tratamiento con tenecteplasa administrada no más de 24 horas después del inicio del accidente cerebrovascular en pacientes con evidencia de tejido recuperable en imágenes de perfusión por TC.

El ensayo TIMELESS, titulado Trombólisis en pacientes elegibles para evaluar la eficacia y la seguridad de la tenecteplasa (TIMELESS) se diseñó para probar la hipótesis de que la tenecteplasa intravenosa, iniciada entre 4.5 y 24 horas después del inicio del accidente cerebrovascular, proporcionaría un beneficio en pacientes con una oclusión de grandes vasos de la arteria carótida interna o del primer (M1) o segundo segmento (M2) de la arteria cerebral media y con evidencia de tejido cerebral isquémico salvable identificado en la TC o en resonancia magnética de perfusión-difusión.

Gregory W. Albers GW et al. Tenecteplase for Stroke at 4.5 to 24 Hours with Perfusion-Imaging Selection. N Engl J Med 2024; 390:701-711. doi: 10.1056/NEJMoa2310392.

Migraña

Epigenética de la Migraña

La migraña es un trastorno neurológico complejo y una de las principales causas de discapacidad. En el tratamiento de la migraña aguda y preventiva se utiliza una amplia gama de diferentes clases de fármacos, como triptanos, antidepresivos, anticonvulsivos, analgésicos y betabloqueantes. A pesar de los considerables avances en el desarrollo de intervenciones terapéuticas novedosas y dirigidas durante los últimos años, por ejemplo, fármacos que inhiben la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), las tasas de éxito de la terapia siguen siendo insatisfactorias. La diversidad de clases de fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña refleja en parte la percepción limitada de la fisiopatología de la migraña. La genética parece explicar sólo en menor medida la susceptibilidad y los aspectos fisiopatológicos de la migraña. Si bien el papel de la genética en la migraña se ha estudiado ampliamente en el pasado, el interés en estudiar el papel de los mecanismos reguladores de genes en la fisiopatología de la migraña está evolucionando recientemente. Una mejor comprensión de las causas y consecuencias de los cambios epigenéticos asociados a la migraña podría ayudar a comprender mejor el riesgo, la patogénesis, el desarrollo, el curso, el diagnóstico y el pronóstico de la migraña. Además, podría ser una vía prometedora para descubrir nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento y el seguimiento de la migraña. Importantes factores epigenéticos influyen en la patogénesis de la migraña y las posibles dianas terapéuticas. De especial interés es la metilación del ADN, la acetilación de histonas y la regulación dependiente de microARN. Varios genes y sus patrones de metilación, como *CALCA* (síntomas de la migraña y edad de inicio de la migraña), *RAMP1*, *NPTX2* y *SH2D5* (cronificación de la migraña) y moléculas de microARN como miR-34a-5p y miR-382-5p (respuesta al tratamiento) parecen especialmente dignos de un estudio más profundo con respecto a su papel en la patogénesis, el curso y la terapia de la migraña. Además, los cambios en genes como *COMT*, *GIT2*, *ZNF234* y *SOCS1* se han relacionado con la progresión de la migraña a dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos (MOH), y varias moléculas de microARN como let-7a-5p, let-7b-5p, let-7f-5p, miR-155, miR-126, let-7g, has-miR-34a-5p, has-miR-375, miR-181a, let-7b, miR-22 y miR-155-5p se han implicado con la fisiopatología de la migraña. Los cambios epigenéticos podrían ser una herramienta potencial para una mejor comprensión de la fisiopatología de la migraña y la identificación de nuevas posibilidades terapéuticas.

Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, Mwinyi J. *The Epigenetics of Migraine. Int J Mol Sci.* 2023 May 23;24(11):9127. doi: 10.3390/ijms24119127. PMID: 37298078; PMCID: PMC10252316.

Discapacidad Intelectual

Genética de la discapacidad intelectual en familias consanguíneas

La discapacidad intelectual (DI) es una condición del neurodesarrollo que afecta al 1-3% de la población. Los factores genéticos juegan un papel clave en la limitación del funcionamiento intelectual y de la conducta adaptativa. La heterogeneidad del DI dificulta el diagnóstico genético y clínico. El mapeo de variantes a través de la secuenciación de ADN de próxima generación en familias consanguíneas ayuda a comprender la partenogénesis molecular del DI. La discapacidad intelectual, que se presenta en formas sindrómicas o no sindrómicas, es el trastorno del neurodesarrollo más común. Aunque muchos casos son causados por defectos de un solo gen, la DI es muy heterogénea desde el punto de vista genético.

Iqra Ghulam Rasool y colegas del *Institute of Biochemistry and Biotechnology, University of Veterinary and Animal Sciences*, de Lahore, en Pakistán estudiaron las variantes genéticas del DI en

familias pakistaníes consanguíneas. A través de la secuenciación del exoma completo (WES), en cuatro familias no emparentadas que tenían una discapacidad intelectual, encontraron cuatro nuevas variantes en diferentes genes de DI. Cada variante se encuentra en diferentes familias, cosegregando con un patrón recesivo de herencia. Las variantes encontradas son: c.1437delG;p.Asn480Thrfs*10 en FKR1; c.2041 C>A;p.Leu681Met en HIRA; c.382 C>T;p.Arg128Cys en BDH1; y c.267+1G>A;p. en TRAPPC6B.

Las variantes bialélicas en la proteína transmembrana TMEM147 se han relacionado recientemente con la discapacidad intelectual con rasgos faciales dismórficos. Se cree que TMEM147 localiza en la membrana del retículo endoplásmico y en la envoltura nuclear y también participa en la biogénesis de las proteínas de membrana de paso múltiple. **Tahereh Ghorashi** y colegas del Departamento de Genética Médica de la Facultad de Ciencias Médicas en la *Tarbiat Modares University* de Teherán, en Irán, estudiaron dos pacientes nacidos en una familia consanguínea con una nueva variante de pérdida de función; (NM_001242597.2:c.193-197del) en TMEM147 que causa discapacidad intelectual y espasticidad. Se utilizó la secuenciación del exoma completo y la validación de la secuenciación de Sanger para confirmar la variante causal identificada.

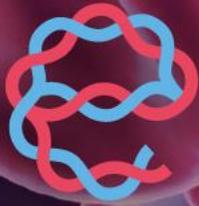
Los trastornos del neurodesarrollo (NDD) son un grupo diverso de trastornos que afectan el desarrollo del sistema nervioso. La epilepsia es un aspecto fenotípico común de los NDD.

Anum Shafique y colegas de la *School of Biological Sciences, University of the Punjab, Lahore, Pakistan, Center for Genomic Medicine, Department of Translational Genomics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia*, y *3billion Inc, Seoul, South Korea*, reclutaron ocho familias consanguíneas de Pakistán que segregaban la enfermedad de desarrollo hereditaria recesiva con epilepsia. Realizaron la secuenciación del exoma de los participantes seleccionados de cada familia y buscaron variantes exónicas y de sitio de empalme que tuvieran frecuencias alélicas inferiores a 0.01 en bases de datos públicas. Las investigaciones clínicas determinaron que el retraso en el desarrollo, la discapacidad intelectual y las convulsiones se manifestaron en la mayoría de los pacientes en la primera infancia. Los hallazgos del EEG fueron anormales en los participantes de cuatro familias. La resonancia magnética reveló desmielinización o cambios atróficos cerebrales en múltiples participantes. Identificaron cuatro nuevas variantes homocigóticas que incluyen variantes sin sentido en *OCLN*, *ALDH7A1*, *IQSEC2* y *COL3A1*, segregando con los fenotipos en los participantes de cuatro familias. Las variantes homocigóticas de *CNTNAP2*, *TRIT1* y *NARS1* previamente reportadas se encontraron en individuos de tres familias. Se observó utilidad clínica para dirigir el tratamiento en el caso de pacientes con una variante *ALDH7A1* que incluía la administración de piridoxina y permitía un asesoramiento preciso sobre la historia natural y el riesgo de recurrencia.

Rasool IG, Zahoor MY, Ahmed I, Iqbal M, Shafqat S, Anjum AA, Shehzad W. Description of novel variants in consanguineous Pakistani families affected with intellectual disability. Genes Genomics. 2023 Apr;45(4):457-465. doi: 10.1007/s13258-022-01219-y. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35150401.

Ghorashi T, Darvish H, Bakhtiari S, Tafakhori A, Kruer MC, Mozdarani H. A biallelic loss-of-function variant in TMEM147 causes profound intellectual disability and spasticity. Neurogenetics. 2023 Oct;24(4):311-316. doi: 10.1007/s10048-023-00734-8. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37668766.

Shafique A, Sultan T, Alzahrani F, Hun Seo G, Alkuraya FS, Naz S. Genomic analysis of multiplex consanguineous families reveals causes of neurodevelopmental disorders with epilepsy. Gene. 2023 Aug 30;879:147599. doi: 10.1016/j.gene.2023.147599. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37393059.



euroespes
health

Cáncer

Terapia individualizada con neoantígenos mRNA-4157 (V940) más Pembrolizumab *versus* Pembrolizumab en monoterapia en melanoma reseado

Los inhibidores Checkpoint son el tratamiento adyuvante estándar para el melanoma reseado en estadios IIB-IV, pero muchos pacientes recidivan. El **Prof. Jeffrey S Weber** del *Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center at NYU Langone Health*, en New York, y un nutrido grupo de colaboradores estudiaron si el ARNm-4157 (V940), una nueva terapia de neoantígeno individualizada basada en ARNm, combinada con pembrolizumab, mejoraba la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia libre de metástasis a distancia frente a la monoterapia con pembrolizumab en melanoma de alto riesgo reseado. Se realizó un estudio adyuvante, aleatorizado, de fase 2b, abierto, de ARNm-4157 más pembrolizumab frente a pembrolizumab en monoterapia en pacientes, reclutados en centros de EE.UU. y Australia, con melanoma cutáneo de alto riesgo completamente reseado. Los pacientes con melanoma completamente reseado (estadio IIB-IV) se asignaron 2:1 para recibir ARNm-4157 sin anonimato más pembrolizumab o pembrolizumab en monoterapia. El ARNm-4157 se administró por vía intramuscular (máximo nueve dosis) y pembrolizumab por vía intravenosa (máximo 18 dosis) en ciclos de 3 semanas. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de recidiva en la población por intención de tratar. Este ensayo en curso está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03897881. Desde el 18 de julio de 2019 hasta el 30 de septiembre de 2021, 157 pacientes fueron asignados a ARNm-4157 más terapia combinada con pembrolizumab (n = 107) o monoterapia con pembrolizumab (n = 50). La media de seguimiento fue de 23 meses y 24 meses, respectivamente. La supervivencia libre de recurrencia fue más prolongada con la combinación *versus* la monoterapia (cociente de riesgos instantáneos [CRI] para la recurrencia o la muerte, 0.561 [IC del 95%: 0.309-1.017]; p bilateral = 0.053), con una tasa más baja de recurrencia o evento de muerte (24 [22%] de 107 frente a 20 [40%] de 50). La supervivencia libre de recidiva a los 18 meses fue del 79% (IC del 95%: 69.0-85.6) frente al 62% (46.9-74.3). La mayoría de los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron de grado 1-2. Los efectos adversos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento se produjeron en el 25 % de los pacientes del grupo de combinación y en el 18% de los pacientes del grupo de monoterapia, sin efectos de grado 4-5 relacionados con el ARNm-4157. La frecuencia de eventos adversos inmunomediados fue similar para los grupos de combinación (37 [36%]) y monoterapia (18 [36%]).

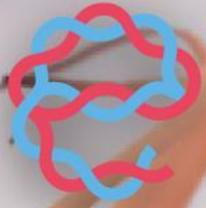
El ARNm-4157 adyuvante más pembrolizumab prolongó la supervivencia libre de recidiva frente a la monoterapia con pembrolizumab en pacientes con melanoma de alto riesgo reseado y mostró un perfil de seguridad manejable. Estos resultados proporcionan evidencia de que una terapia individualizada de neoantígenos basada en ARNm podría ser beneficiosa en el entorno adyuvante. Financiación: Moderna y Merck Sharp & Dohme.

La inmunoterapia específica activa con vacunas personalizadas contra el cáncer se ha investigado durante más de 40 años. En la década de 1970, se administraron a los pacientes vacunas contra el cáncer mediante la inyección de células tumorales autólogas derivadas de pacientes o lisados tumorales y lograron resultados modestos. Por ejemplo, **Laucius** y sus colegas informaron que una vacuna que consistía en células de melanoma irradiadas autólogas mezcladas con el adyuvante Bacillus Calmette-Guérin resultó en la regresión de la metástasis en cuatro de 18 participantes con melanoma incurable quirúrgicamente. Además, el concepto de neoantígenos (nuevos determinantes antigénicos) fue investigado por **Berd** y sus colegas mediante la modificación de células cancerosas autólogas con el hapteno, dinitrofenil, para inducir una respuesta inmune contra las células cancerosas de melanoma. Trataron a 214 pacientes con melanoma en estadio clínico IIB-C con una vacuna adyuvante de células cancerosas autógenas modificadas con dinitrofenilo y observaron una mejoría de la supervivencia general a 5 años en los pacientes que desarrollaron hipersensibilidad de tipo tardío a las células de melanoma no modificadas en comparación con aquellos sin respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío (tasa de supervivencia general a 5 años; 59.3% frente a 29.3%; $p < 0.001$).

La primera aprobación de la FDA para una vacuna terapéutica contra el cáncer en 2010 fue para una vacuna autóloga basada en células dendríticas cargada con una proteína de fusión del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y fosfatasa ácida prostática para el cáncer de próstata avanzado resistente a la castración. Sin embargo, con la aprobación de los inhibidores de control inmunitario en la última década, el enfoque de la inmunoterapia contra el cáncer se desplazó de las vacunas individualizadas contra el cáncer a los tratamientos no personalizados. Aunque el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario dio lugar a respuestas duraderas en un pequeño número de pacientes con cáncer, también puso de manifiesto la necesidad de mejorar aún más la eficacia y minimizar la toxicidad relacionada con el sistema inmunitario.

Weber JS et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. Lancet 403 (10427): 632-644, Feb. 17, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02268-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02268-7).

Terai M, Sato T. Individualised neoantigen cancer vaccine therapy. Lancet, 403 (10427):590-591, Feb. 17, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02463-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02463-7).



euroespes
health

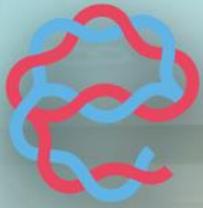
Enfermedades Cardiovasculares

Semaglutida en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada está aumentando en prevalencia y se asocia con una alta carga sintomática y deterioro funcional, especialmente en personas con obesidad. No se han aprobado terapias para tratar la insuficiencia cardíaca relacionada con la obesidad con fracción de eyección preservada. **Mikhail N. Kosiborod** y un nutrido grupo de colaboradores estudiaron los efectos de Semaglutida en pacientes obesos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada. Se asignaron aleatoriamente 529 pacientes con insuficiencia cardíaca y un índice de masa corporal (el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros) de 30 o más para recibir semaglutida una vez a la semana (2.4 mg) o placebo durante 52 semanas. Los criterios de valoración primarios duales fueron el cambio desde el inicio en la puntuación del resumen clínico del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS; las puntuaciones oscilan entre 0 y 100, y las puntuaciones más altas indican menos síntomas y limitaciones físicas) y el cambio en el peso corporal. Los puntos finales secundarios incluyeron el cambio en la distancia de caminata de 6 minutos; un criterio de valoración compuesto jerárquico que incluyó la muerte, los eventos de insuficiencia cardíaca y las diferencias en el cambio en el KCCQ-CSS y la distancia de caminata de 6 minutos; y el cambio en el nivel de proteína C reactiva (PCR). El cambio medio en el KCCQ-CSS fue de 16.6 puntos con semaglutida y de 8.7 puntos con placebo (diferencia estimada, 7.8 puntos) y el cambio porcentual medio en el peso corporal fue de -13.3% con semaglutida y -2.6% con placebo (diferencia estimada, -10.7% puntos). El cambio medio en la caminata de 6 minutos, en términos de distancia, fue de 21.5 m con semaglutida y 1.2 m con placebo (diferencia estimada, 20.3 m). En el análisis del punto final compuesto, la semaglutida produjo más victorias que el placebo (ratio de victorias, 1.72). El cambio porcentual medio en el nivel de PCR fue del -43.5% con semaglutida y del -7.3% con placebo. Se notificaron eventos adversos graves en 35 participantes (13.3%) en el grupo de semaglutida y 71 (26.7%) en el grupo de placebo. En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad, el tratamiento con semaglutida (2.4 mg) condujo a mayores reducciones en los síntomas y limitaciones físicas, mayores mejoras en la función del ejercicio y mayor pérdida de peso que el placebo. Este estudio fue financiado por Novo Nordisk (NCT04788511). Un análisis detallado de los resultados en términos de eficacia, seguridad y limitaciones del estudio permite concluir lo siguiente: (i) Eficacia: El cambio medio en KCCQ-CSS y la media porcentual en el peso corporal fue significativamente mayor con semaglutida que con placebo. (ii) Seguridad: Los eventos adversos graves ocurrieron con menos frecuencia con semaglutida que con placebo, principalmente porque los trastornos cardíacos ocurrieron con menor frecuencia en el grupo de semaglutida. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron más frecuentes con la semaglutida. (iii) Limitaciones: el número de pacientes no blancos fue muy reducido; el estudio no fue concluyente al evaluar los efectos de semaglutida sobre eventos clínicos, como hospitalización por fallo cardíaco; y el estudio no permite saber si el efecto de semaglutida se prolonga en el tiempo por periodos superiores al año.

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada representa más de la mitad de todos los casos de insuficiencia cardíaca en los Estados Unidos y su prevalencia está aumentando. La mayoría de las personas con esta afección tienen sobrepeso u obesidad, y cada vez hay más pruebas que sugieren que la obesidad y el exceso de adiposidad no son simplemente condiciones coexistentes, sino que pueden desempeñar un papel en el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Los pacientes con esta afección y obesidad tienen características hemodinámicas y clínicas más adversas y una mayor carga sintomática, peor capacidad funcional y una calidad de vida más gravemente deteriorada que aquellos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada pero sin obesidad.

Kosiborod MN et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med 2023;389:1069-84. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Peligros y oportunidades de las plataformas directas al consumidor para nuevos medicamentos contra la obesidad

En junio de 2021, la FDA aprobó la semaglutida, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), para el control del peso en adultos con obesidad o con sobrepeso y al menos una afección relacionada con el peso. La llegada de la semaglutida anuncia una nueva generación de medicamentos contra la obesidad, incluida la tirzepatida (un polipéptido insulínico dependiente de la glucosa y agonista del receptor GLP-1), que se ha demostrado que mejora sustancialmente los resultados de la pérdida de peso. Los Estados Unidos se encuentran en un punto de inflexión en la atención de la gran cantidad de adultos que viven con obesidad, aproximadamente el 40 %. La demanda de semaglutida ha aumentado drásticamente desde que el medicamento se ha "vuelto viral" en las redes sociales, donde los "influencers" han transmitido su éxito en la pérdida de peso a corto plazo.

Según **Ilya Golovaty** y **Scott Hagan** del *VA Puget Sound Health Care System* y de la División de Medicina Interna de la Universidad de Washington en Seattle, en medio de esta demanda han surgido numerosas barreras para el acceso a los agonistas del receptor GLP-1. Los tiempos de espera de meses para una cita en clínicas de atención primaria o especializadas, como las clínicas de control de peso, son comunes. Con frecuencia, los pacientes se encuentran con médicos con falta de experiencia en el uso de medicamentos contra la obesidad. Los precios netos de la semaglutida varían sustancialmente y pueden superar los \$1000 por mes. Los problemas de producción han provocado una escasez continua, lo que ha afectado al suministro limitado de estos medicamentos para los pacientes con otras afecciones, como la diabetes. Además, muchas aseguradoras requieren que los pacientes participen en un programa certificado de cambio de estilo de vida durante el tratamiento o prueben otros medicamentos contra la obesidad antes de cubrir un agonista del receptor GLP-1, y los criterios de cobertura pueden ser confusos. La mayoría de los adultos que quieren perder peso no participan en programas de intervención en el estilo de vida, en parte debido al compromiso de tiempo sustancial que implica y a la escasez de programas asequibles. En respuesta a la incapacidad de los sistemas de atención médica tradicionales para satisfacer sus necesidades, los pacientes buscan cada vez más en otros lugares nuevos medicamentos contra la obesidad.

Los modelos directos al consumidor (DTC, por sus siglas en inglés) ofrecen una vía para que los pacientes obtengan acceso a los agonistas del receptor GLP-1 fuera de los límites de las clínicas tradicionales, a menudo por medio de la telemedicina. El panorama actual de DTC incluye tres modelos principales de atención. En primer lugar, las empresas prominentes que ofrecen servicios de control de peso, como WeightWatchers y Noom, están incorporando la farmacoterapia en su programación. Los clientes elegibles pueden participar en un programa de cambio de estilo de vida mejorado con medicamentos contra la obesidad administrados bajo la supervisión de un equipo clínico, que puede recetar un agonista del receptor GLP-1, trabajando con la compañía de seguros del paciente y la farmacia preferida de la aseguradora. En segundo lugar, los "centros de bienestar", que incluyen varias clínicas que brindan servicios cosméticos y de nutrición, ofrecen cada vez más recetas de medicamentos contra la obesidad. Por último, las plataformas independientes de DTC en línea, junto con las farmacias de pedidos por correo, ofrecen la entrega oportuna de agonistas del receptor de GLP-1 a los pacientes, a menudo a precios inferiores a los precios de lista, pero sin cobertura de seguro. En enero de 2024, el fabricante de tirzepatida, Eli Lilly, lanzó su propio sitio web para conectar a los pacientes con proveedores de telesalud asociados y farmacias de pedidos por correo.

Los argumentos que respaldan los beneficios potenciales de la administración DTC de agonistas del receptor GLP-1 son persuasivos. Este modelo puede reducir los costos y las molestias para los pacientes. El estigma puede ser un problema menor si los adultos están capacitados para buscar atención directamente de un equipo que esté acostumbrado a brindar atención relacionada con la

obesidad y en un entorno que puedan controlar. Además, el modelo DTC podría permitir que los pacientes más motivados, que pueden ser los más propensos a continuar el tratamiento a largo plazo, obtengan acceso a un agonista del receptor GLP-1, lo que podría maximizar los efectos potenciales del suministro limitado de medicamentos. El uso de modelos de telesalud impulsados por el mercado también puede promover procesos de administración de medicamentos más eficientes y fiables. El aumento de las intervenciones existentes en el estilo de vida con farmacoterapia puede ayudar a las empresas de control de peso a mejorar el compromiso y la retención. Alternativamente, los centros de bienestar y las plataformas de medicamentos contra la obesidad en línea ofrecen a los consumidores una vía para comenzar a usar medicamentos sin el requisito de que estén inscritos en un programa de estilo de vida.

A pesar de estas ventajas potenciales, la prescripción de DTC de agonistas del receptor de GLP-1 puede presentar riesgos. La prescripción de DTC fuera del equipo de atención tradicional del paciente puede provocar daños si no se abordan las afecciones coexistentes. Al reducir significativamente el apetito y, por lo tanto, la ingesta de energía, los agonistas del receptor GLP-1 afectan las condiciones metabólicas (por ejemplo, diabetes e hipertensión) que son altamente prevalentes en adultos con obesidad. Además, el uso concomitante de un agonista del receptor de GLP-1 puede aumentar el riesgo de efectos secundarios asociados con otros medicamentos (p. ej., el riesgo de hipoglucemia asociado con la insulina y las sulfonilureas). Las tasas de complicaciones relacionadas con afecciones coexistentes y eventos adversos relacionados con la medicación pueden ser más altas que las informadas en los ensayos clínicos en ausencia de una supervisión cuidadosa por parte del equipo de atención tradicional del paciente. Algunos de estos eventos también pueden ocurrir después de un período de uso más largo de lo que es típico en ensayos relativamente cortos. Las tarifas de suscripción mensual utilizadas por muchas compañías de control de peso, que a menudo no están cubiertas por el seguro, pueden hacer que las personas suspendan y reinicien repetidamente el tratamiento, lo que podría conducir a un ciclo de aumento y pérdida de peso. El ciclo de peso se asocia con resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y un mayor riesgo de muerte.

Por último, la falta de claridad con respecto a la supervisión regulatoria de la prescripción de DTC plantea problemas de seguridad. Las plataformas de semaglutida en línea que se asocian con farmacias de pedidos por correo han utilizado la composición de medicamentos para proporcionar el medicamento a un costo más bajo. A las farmacias se les permite preparar medicamentos sin la aprobación de la FDA mientras un medicamento está en escasez, como lo ha sido la semaglutida. Esta tendencia ha llevado a la FDA a anunciar preocupaciones sobre eventos adversos relacionados con formulaciones compuestas que pueden incluir formas salinas de semaglutida, que están destinadas solo para uso en investigación.

Rara vez se ha estudiado la calidad de la atención prestada por las fuentes que ofrecen la prescripción de medicamentos DTC para afecciones crónicas estigmatizadas, como los trastornos del estado de ánimo, el dolor crónico y la disfunción sexual, y los resultados de dicha investigación han sido mixtos. La prescripción DTC de la terapia con testosterona ofrece un marco instructivo. A finales de la década de 2000, las campañas de marketing respaldadas por la industria, como las que transmitían los efectos potenciales de la "T baja", alentaron a los hombres mayores a considerar la terapia con testosterona para el "hipogonadismo relacionado con la edad" con síntomas inespecíficos, como fatiga y anhedonia. Varias clínicas ampliaron rápidamente la prescripción de testosterona DTC a raíz de estos esfuerzos de marketing. Aunque la prescripción de DTC ha mejorado el acceso a la testosterona, dicho tratamiento suele ser breve (a pesar de que la terapia con testosterona está destinada a la deficiencia hormonal crónica), y es común la atención que coincide con las directrices, como el tratamiento de las personas a pesar de las contraindicaciones o sin control.

Dada la falta de supervisión de la calidad de la atención prestada por medio de las plataformas DTC, se necesita investigación para evaluar si las tasas de atención que concuerdan con las directrices son más altas con los modelos DTC que en los entornos tradicionales. Si no se abordan estas posibles

preocupaciones, pueden tener efectos de gran alcance; el mercado potencial para la prescripción de agonistas del receptor GLP-1 por DTC es muchas veces mayor que el de la prescripción por DTC de la terapia con testosterona.

Golovaty y Hagan proponen un marco para identificar las características de las plataformas DTC en línea que promuevan una atención segura, fiable y basada en la evidencia, basada en experiencias con la terapia de testosterona y los estándares de atención de telemedicina. Estos autores creen que será importante que los investigadores establezcan mejor la frecuencia de la prescripción de DTC, que los responsables de la formulación de políticas supervisen las prácticas de prescripción de las plataformas de DTC para identificar y abordar los riesgos potenciales, y que los médicos y los sistemas de atención médica pregunten a sus pacientes sobre el uso de las plataformas DTC y consideren asociarse con empresas de control de peso y plataformas en línea de buena reputación para aumentar la atención tradicional con enfoques que podrían aumentar el acceso a los medicamentos. Un programa nacional de certificación para plataformas DTC para medicamentos contra la obesidad podría proporcionar un marco para estandarizar el uso de las mejores prácticas y fomentar la adopción de medidas de resultados centradas en el paciente. Una mayor claridad con respecto a qué organismos de supervisión (p. ej., la FDA, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. y las juntas médicas estatales) son responsables de monitorizar a los proveedores de DTC en línea y los enfoques que utilizan pueden ayudar a respaldar la adopción de las mejores prácticas.

La prescripción de DTC es, en última instancia, una reacción a las deficiencias de los modelos tradicionales de atención. Una reforma que integre fuentes fiables de prescripción DTC y amplíe la cobertura de seguros a varias plataformas podría ayudar a crear un sistema en el que múltiples modelos operen en sincronía. La prescripción de la terapia de testosterona a través de plataformas DTC ha estado muy extendida durante casi dos décadas. El número de pacientes que reciben medicamentos como la semaglutida, la tirzepatida y los próximos medicamentos contra la obesidad de nueva generación fuera de los entornos clínicos tradicionales pronto superará el número de pacientes que reciben terapia con testosterona bajo este modelo. Aunque el movimiento hacia las plataformas DTC en línea puede ser inevitable, se pueden abordar las preocupaciones que se han asociado con la prescripción de la terapia con testosterona. Con una supervisión proactiva de la industria y una integración más estrecha entre las plataformas DTC y los sistemas tradicionales de atención médica, sería posible lograr una mejor atención y evitar desgracias que irremediablemente ocurrirán cuando se prescriben a granel medicamentos no seguros, ignorando tratamientos concomitantes y el perfil farmacogenético de cada paciente que, en definitiva, debería ser el elemento determinante para saber qué medicamentos pueden tomarse y que fármacos deben evitarse.

Golovaty I, Hagan S. Direct-to-Consumer Platforms for New Antiobesity Medications — Concerns and Potential Opportunities. N Engl J Med 2024; 390:677-680 DOI: 10.1056/NEJMp2312816.



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

Prevalencia del SARS-CoV-2 persistente en un gran estudio de vigilancia comunitaria

Las infecciones persistentes por SARS-CoV-2 pueden actuar como reservorios virales que podrían sembrar futuros brotes, dar lugar a linajes muy divergentes y contribuir a los casos con secuelas post-agudas de COVID-19 (COVID persistente). Sin embargo, la prevalencia poblacional de infecciones persistentes, su cinética de carga viral y su dinámica evolutiva a lo largo de las infecciones siguen siendo en gran medida desconocidas. **Mahan Ghafari** y colegas del *Big Data Institute, Pandemic Science Institute, Nuffield Department of Medicine, Department of Biology, University of Oxford*, Oxford, en Reino Unido, utilizando datos de secuencia viral recopilados como parte de una encuesta nacional de infección, identificaron a 381 individuos con ARN del SARS-CoV-2 con un título alto que persistía durante al menos 30 días, de los cuales 54 tenían ARN viral que persistía durante al menos 60 días. Estas "infecciones persistentes", representan una replicación viral en curso, aunque no se puede descartar la persistencia de ARN no replicante en todas. Las personas con infección persistente tenían más de un 50 por ciento más de probabilidades de reportar COVID persistente que las personas con infección no persistente. Entre el 0.1 % y el 0.5 % de las infecciones pueden volverse persistentes, con cargas virales altas que suelen rebrotar y durar al menos 60 días. En algunos individuos, identificaron muchas sustituciones de aminoácidos virales, lo que indica períodos de fuerte selección positiva, mientras que otros no tuvieron cambios de consenso en las secuencias durante períodos prolongados, lo que es consistente con una selección débil. Las sustituciones incluyeron mutaciones que definen el linaje de las variantes del SARS-CoV-2, en los sitios diana de los anticuerpos monoclonales y/o que se encuentran comúnmente en personas inmunodeprimidas. La asociación entre la infección persistente y el COVID prolongado no implica que todas las infecciones persistentes puedan conducir a COVID prolongado (solo el 9% de las personas con infección persistente informaron tener COVID prolongado) ni significa que todos los casos de COVID prolongado se deban a una infección persistente. De hecho, se ha sugerido que muchos otros posibles mecanismos contribuyen al COVID prolongado, incluida la autoinmunidad/inflamación, el daño a los órganos, la reactivación del virus de Epstein-Barr y la microtrombosis. Estas observaciones destacan la importancia continua de la vigilancia genómica basada en la comunidad, tanto para monitorizar la aparición y propagación de nuevas variantes, como para obtener una comprensión fundamental de la historia natural y la evolución de los nuevos patógenos y sus implicaciones clínicas para los pacientes.

Ghafari, M., Hall, M., Golubchik, T. et al. Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance study. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07029-4>

Explosión de Fiebre de Lassa en África

La fiebre de Lassa es una enfermedad hemorrágica mortal de África Occidental que cursa con fiebre, dolor de cabeza, dolores corporales y tos. A veces se la confunde con la malaria o la fiebre tifoidea. Aunque alrededor del 80% de las infecciones por el virus de Lassa son leves o asintomáticas, entre el 15% y el 20% de los casos de enfermedad grave son mortales; cifra que puede alcanzar el 70% en algunos lugares y zonas epidémicas. Esta infección vírica está a la altura del ébola, según el virólogo **Robert Garry**, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tulane. La fiebre de Lassa mata a muchas más personas que el ébola: 10 000 o más al año. Identificada hace sólo medio siglo, la enfermedad transmitida por roedores, también transmisible de persona a persona a través de fluidos corporales, afecta a los pobres de las zonas rurales, que viven lejos de cualquier centro de salud. La mayoría de los casos no se diagnostican ni se denuncian, y muchas personas mueren en sus aldeas.

Una epidemia sin precedentes en 2018 en Nigeria, el país más afectado, puso la fiebre de Lassa en el mapa, lo que llevó tanto a la Organización Mundial de la Salud (OMS) como al gobierno nigeriano a declarar una emergencia de salud pública. Los casos confirmados pasaron de 25-100, en años anteriores al brote, a más de 630, y 171 personas murieron, incluidos 45 sanitarios. Los cuatro países endémicos conocidos son Nigeria, Sierra Leona, Guinea y Liberia.

La organización no lucrativa Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) ha nombrado a la fiebre de Lassa como una de sus enfermedades prioritarias, invirtiendo en el desarrollo de vacunas y financiando el estudio más grande jamás realizado sobre la verdadera carga del Lassa. En 1969, dos enfermeras misioneras de la remota aldea de Lassa, en el estado de Borno, en el noreste de Nigeria, fueron afectadas por una misteriosa enfermedad febril. Ambas murieron. Cuando una tercera enfermera que atendió el segundo caso, Penny Pinneo, cayó enferma con fiebre alta, escalofríos, garganta ulcerada y debilidad profunda, fue evacuada al Hospital Presbiteriano de Nueva York. Después de una enfermedad devastadora y prolongada, se recuperó lentamente.

El virólogo **Jordi Casals-Ariet** y su equipo de la Unidad de Investigación de Arbovirus de la Universidad de Yale analizaron muestras de sangre de las enfermeras en busca de lo que sospechaban que era un nuevo virus. Aislaron un virus de ARN monocatenario en lo que se conoció como la familia Arenavirus y le dieron el nombre del pueblo donde se descubrió. Pero Casals-Ariet se infectó mientras manipulaba las muestras y estuvo a punto de morir, salvado solo por una arriesgada transfusión de anticuerpos de la sangre de Pinneo. Cuando el técnico de Casals-Ariet, Juan Román, también se infectó y murió, Yale detuvo inmediatamente el trabajo con el virus vivo y lo transfirió al laboratorio de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) en Atlanta. Estados Unidos ahora clasifica el virus de Lassa como un patógeno de nivel 4 de bioseguridad, tan peligroso que el virus vivo solo puede ser estudiado en los laboratorios de más alta seguridad.

En 1972, durante un brote de fiebre de Lassa en la Provincia Oriental de Sierra Leona, **Thomas Monath**, entonces cazador de virus en los CDC, y sus colegas se propusieron encontrar el reservorio animal. Se sabía que virus similares eran propagados por pequeños vertebrados, por lo que atraparon a 641 animales y extrajeron muestras de tejido y sangre. Monath finalmente aisló el virus de 14 especímenes de ratón *Mastomys natalensis*, llamado así por sus largas filas de pezones para amamantar a grandes camadas. Omnipresente en el África subsahariana, *M. natalensis*, a menudo conocida como la rata africana común, es un habitante de las aldeas pobres, que entra y sale corriendo de las casas en busca de comida, especialmente durante la estación seca, cuando los agricultores queman los campos después de la cosecha, expulsando a los ratones. El virus no podría haber elegido un huésped mejor. Reproductoras prolíficas, las hembras dan a luz de 10 a 12 crías cada 45 días, y una hembra infectada transmite el virus a su descendencia. No se enferman por el virus, pero se cree que lo portan y lo excretan por el resto de sus vidas, lo cual representa un reservorio ideal, según **Elisabeth Fichet-Calvet**, del Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical (BNITM), quien ha pasado dos décadas estudiando la compleja interacción del virus de Lassa y su huésped. Desde 2016, se ha demostrado que varias otras especies de roedores en Nigeria, Guinea, Ghana y Benín albergan el virus. Pero *M. natalensis* sigue siendo el principal impulsor de brotes mortales. A diferencia del ébola, donde un contagio de murciélago a humano puede desencadenar una cadena de transmisión de persona a persona, el virus de Lassa generalmente se contrae por contacto directo con un roedor infectado (los niños pequeños los cazan y se los comen) o su saliva, orina y excrementos. Pero el virus también se propaga de persona a persona, sobre todo cuando los trabajadores de la salud desprevenidos y sin equipo de protección personal están expuestos a la sangre o los fluidos corporales de una persona infectada.

Mucho después de que se identificara la enfermedad, pasó desapercibida en gran medida en África Occidental, incluso cuando las comunidades de Nigeria y otros países endémicos comenzaron a documentar brotes de enfermedad febril aguda. En enero de 1987, el médico **Felix Okogbo** vio una erupción de pacientes en su clínica de Ekpoma, Nigeria, cerca de Irrua. Los casos disminuyeron en marzo, y luego volvieron con fuerza en enero siguiente. Por eso llamó a la enfermedad “fiebre de enero”.

A medida que la enfermedad progresa, los pacientes desarrollan dolor de garganta, dolor en el pecho, dolor abdominal, diarrea y vómitos. Una vez que comienzan a sangrar por varios orificios, el pronóstico es sombrío. Las convulsiones, la confusión y el shock también presagian un desenlace fatal. Los pacientes a menudo mueren de insuficiencia renal, shock séptico u otras complicaciones entre 14 y 21 días después de la aparición de los síntomas. La fiebre de Lassa es especialmente peligrosa durante el embarazo y suele ser mortal para el feto en desarrollo.

No existen medicamentos específicos, pero los líquidos intravenosos, el oxígeno, las transfusiones de sangre y los antibióticos profilácticos para prevenir infecciones secundarias pueden ayudar. Lo mismo puede suceder con el medicamento antiviral ribavirina, aunque faltan datos sólidos.

Muchos supervivientes sufren una pérdida auditiva temporal o permanente, lo que puede privarles de sus empleos y medios de subsistencia. La carga financiera del tratamiento puede ser abrumadora. El estigma es intenso y los sobrevivientes a menudo son rechazados por sus comunidades. Muchos sufren de trastorno de estrés postraumático y depresión.

Solo alrededor de 2003 ISTH obtuvo la capacidad de diagnosticar la fiebre de Lassa, mediante el envío de muestras de pacientes a colaboradores de los laboratorios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la Universidad de Lagos y en BNITM. Pero los resultados tardarían semanas en llegar y, mientras tanto, los pacientes morirían. Con la ayuda de socios internacionales, el hospital abrió su propio laboratorio de PCR en 2008. El tiempo de respuesta es ahora de menos de un día.

Sin embargo, la vigilancia y las pruebas limitadas siguen ocultando la incidencia de la infección y la enfermedad en África occidental. Una cifra citada a menudo de 100 000 a 300 000 infecciones al año y hasta 5000 muertes fue extrapolada de un pequeño estudio en la década de 1980 en Sierra Leona, dice Breugelmans. Ella y otros investigadores sospechan que la carga es mucho mayor. Adetifa estima que cada año se producen 2 millones de nuevas infecciones, con entre 300 000 y 500 000 casos clínicos y 10 000 muertes. Un estudio reciente en PLOS Computational Biology eleva el número anual de muertes a 18 000.



Leslie Roberts. A SPIKING FEVER. Long neglected, Lassa fever is surging in West Africa. Science. doi: 10.1126/science.zbgkyjs.

Gepotidacina: Nuevo Antibiótico para la Infección Urinaria

La gepotidacina es un nuevo antibiótico triazacenaftileno, bactericida y de primera clase, que inhibe la replicación del ADN bacteriano mediante un mecanismo de acción distinto y un sitio de unión único, lo que proporciona una inhibición bien equilibrada de dos enzimas topoisomerasas de tipo II. La gepotidacina oral está en investigación para tratar infecciones del tracto urinario no complicadas. El **Prof. Florian Wagenlehner**, de la *Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig-University*, de Giessen, en Alemania, comparó la eficacia y la seguridad de la gepotidacina oral con la de la nitrofurantoína en mujeres adolescentes y adultas con infecciones urinarias no complicadas. EAGLE-2 y EAGLE-3 fueron ensayos de fase 3, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, doble ficticio, sin inferioridad (margen del 10%), en los que se inscribieron pacientes en 219 centros de todo el mundo. Los pacientes asignados al sexo femenino al nacer, no embarazadas, de 12 años o más, con un peso de 40 kg o más, con dos o más síntomas de disuria, frecuencia, urgencia o dolor en la parte inferior del abdomen, y con evidencia de nitrito urinario, piuria o ambos fueron elegibles para la

inclusión. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) de forma centralizada mediante tecnología de respuesta interactiva para recibir gepotidacina oral (1500 mg dos veces al día durante 5 días) o nitrofurantoína oral (100 mg dos veces al día durante 5 días), con aleatorización estratificada por categoría de edad y antecedentes de infecciones urinarias recurrentes no complicadas. Los pacientes, los investigadores y el equipo patrocinador del estudio fueron enmascarados para la asignación del tratamiento. El criterio principal de valoración, la respuesta terapéutica (éxito o fracaso) en la prueba de curación (es decir, los días 10-13), se evaluó en pacientes asignados al azar con uropatógenos elegibles sensibles a la nitrofurantoína (≥ 105 unidades formadoras de colonias [UFC] por mL) y que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. De acuerdo con las directrices reglamentarias, el éxito terapéutico se definió como la combinación del éxito clínico (la resolución completa de los síntomas) y el éxito microbiológico (la reducción de los uropatógenos calificados a < 103 UFC/mL) sin otro uso sistémico de antimicrobianos. Los análisis de seguridad incluyeron pacientes que fueron asignados al azar y que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. Los ensayos se registran con ClinicalTrials.gov, NCT04020341 (EAGLE-2) y NCT04187144 (EAGLE-3), y se completaron.

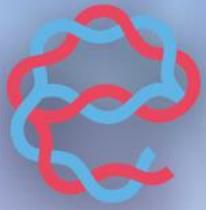
Los estudios se realizaron del 17 de octubre de 2019 al 30 de noviembre de 2022 (EAGLE-2) y del 23 de abril de 2020 al 1 de diciembre de 2022 (EAGLE-3). Se examinaron 1680 pacientes en EAGLE-2 y 1731 pacientes en EAGLE-3 para determinar su elegibilidad, de los cuales 1531 y 1605 fueron asignados al azar, respectivamente (767 en el grupo de gepotidacina y 764 en el grupo de nitrofurantoína en EAGLE-2, y 805 en el grupo de gepotidacina y 800 en el grupo de nitrofurantoína en EAGLE-3). Después de un análisis intermedio, que se acordó prospectivamente como una enmienda al protocolo, ambos estudios se detuvieron para determinar su eficacia. Por lo tanto, la población de análisis primario incluyó solo pacientes que, en el momento del corte de los datos del análisis intermedio, tuvieron la oportunidad de llegar a la visita de prueba de curación o se sabía que no habían alcanzado el éxito terapéutico antes de la visita de prueba de curación. En EAGLE-2, 162 (50.6%) de los 320 pacientes a los que se les asignó gepotidacina y 135 (47.0%) de los 287 pacientes a los que se les asignó nitrofurantoína tuvieron éxito terapéutico (diferencia ajustada 4.3%). En EAGLE-3, 162 (58.5%) de los 277 pacientes a los que se les asignó gepotidacina y 115 (43.6%) de los 264 pacientes a los que se les asignó nitrofurantoína tuvieron éxito terapéutico (diferencia ajustada 14.6%). La gepotidacina no fue inferior a la nitrofurantoína en ambos estudios y superior a la nitrofurantoína en EAGLE-3. El evento adverso más frecuente con la gepotidacina fue la diarrea (observada en 111 [14%] de 766 pacientes en EAGLE-2 y en 147 [18%] de 804 pacientes en EAGLE-3), mientras que el evento adverso más frecuente con nitrofurantoína fueron las náuseas (en 29 [4%] de 760 pacientes en EAGLE-2 y en 35 [4%] de 798 pacientes en EAGLE-3). Los casos fueron en su mayoría leves o moderados. No ocurrieron eventos mortales o que pusieran en peligro la vida.

La gepotidacina es un antibiótico oral eficaz con perfiles aceptables de seguridad y tolerabilidad. Como antibiótico oral en fase de investigación de primera clase con actividad contra uropatógenos comunes, incluidos fenotipos resistentes a los medicamentos clínicamente importantes, la gepotidacina tiene el potencial de ofrecer un beneficio sustancial a los pacientes.

Financiación: GSK y US Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, Biomedical Advanced Research and Development Authority.

Wagenlehner F et al. Oral gepotidacin versus nitrofurantoin in patients with uncomplicated urinary tract infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): two randomised, controlled, double-blind, double-dummy, phase 3, non-inferiority trials. Lancet, 403 (10428): 741-755, FEBRUARY 24, 2024.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02196-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02196-7).



euroespes
health

Genómica

Conceptos de Pan-Genómica

Gran parte del campo de la genómica gira en torno a la existencia de genomas de referencia, que son hojas de ruta para un individuo "típico" de cada especie. La creación de cada referencia fue, y sigue siendo, un foco importante de la comunidad genómica: se han invertido 13 años y 2700 millones de dólares sólo en la creación del genoma humano de referencia. La capacidad de comparar un individuo recién secuenciado con una referencia y encontrar diferencias ha permitido innumerables descubrimientos e innovaciones, y en genómica humana esta capacidad ha formado la base de miles de estudios que buscan los orígenes genéticos de las enfermedades. Sin embargo, a medida que el número y el alcance de los experimentos de secuenciación han aumentado dramáticamente, los científicos han comenzado a darse cuenta de las muchas limitaciones que un único genoma de referencia impone a la comunidad. Para capturar mejor la variación perdida al usar una referencia, podemos crear y utilizar un 'pangenoma', una colección de todas las secuencias de ADN que ocurren en una especie.

Catalogar el ADN de todos los individuos de una especie es una tarea desalentadora. Los primeros pangenomas se desarrollaron para bacterias pequeñas y fáciles de secuenciar, pero, incluso en ese contexto, los pangenomas proporcionaron conocimientos científicos novedosos. La consideración de la diversidad genética dentro de las especies bacterianas ha contribuido a nuestra comprensión de las diferencias subyacentes en patogenicidad, virulencia y resistencia a los medicamentos e incluso puede ayudar a predecir cuán patógena será una nueva cepa. Los estudios pangenómicos de plantas y animales resultaron difíciles de alcanzar al principio, debido al gran tamaño del genoma y a las enormes cantidades de secuencias intergénicas de estas especies. Sin embargo, en los últimos años, gracias a mejoras espectaculares en la eficiencia de la tecnología de secuenciación, la comunidad científica ha podido secuenciar decenas, cientos o incluso miles de individuos de una sola especie vegetal o animal. Además, las nuevas tecnologías de secuenciación de lectura larga ahora nos permiten ensamblar mejor regiones repetitivas de genomas grandes, incluidas regiones centroméricas, que son difíciles de caracterizar con lecturas cortas.

La secuenciación humana también se ha acelerado. En los últimos años, una avalancha de publicaciones ha descrito grandes colecciones de genomas humanos recientemente secuenciados, incluidas cohortes de poblaciones específicas de Islandia, Dinamarca, Suecia, Papúa Nueva Guinea, Mongolia y África, así como encuestas a gran escala en todo el mundo. Estos estudios han demostrado, entre otras cosas, que grandes cantidades de secuencias en estas poblaciones (según algunas estimaciones, hasta el 10% del tamaño total del genoma) faltan en el genoma de referencia. A medida que se han acumulado estas colecciones de genomas, los científicos computacionales han estado trabajando para desarrollar nuevos métodos para detectar, representar y analizar variantes estructurales a gran escala, que anteriormente habían sido dejadas de lado mientras la mayoría de los estudios genéticos se centraban en polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Las nuevas representaciones deben ser capaces no sólo de capturar la variación de grandes colecciones de genomas sino también de permitir medios eficientes para buscar estos genomas. Independientemente de los métodos elegidos, ahora está claro que la comunidad debe ir más allá de la dependencia de un único genoma de referencia. Si bien el uso de una única referencia ha hecho avanzar enormemente la genética, no nos ha permitido, como algunos esperaban, encontrar la causa de todas las enfermedades genéticas, una deficiencia que ha llevado a algunos comentaristas a calificar el Proyecto Genoma Humano como un fracaso. Aunque ahora sabemos que muchas enfermedades son causadas por mezclas complejas de múltiples variantes genéticas, si queremos intentar descubrir las causas genéticas de muchas enfermedades aún inexplicables, uno de los muchos factores que debemos considerar es la vasta diversidad genética presente en los pangenomas.

En 2001 se publicó por primera vez un borrador inicial del genoma humano de referencia. El genoma consistió en la secuencia de aproximadamente 20 individuos que respondieron a un anuncio de voluntarios en *Buffalo News*, un periódico de Buffalo, Nueva York, EE.UU. Para secuenciar a estos

individuos, se extrajo ADN de una muestra de sangre y se cortó en trozos de entre 150 y 200 kb, que se insertaron en cromosomas artificiales bacterianos (BAC) para su secuenciación. Este enfoque significó que cada segmento de ~150 kb podría secuenciarse y ensamblarse por separado, reduciendo los errores causados por las repeticiones ubicuas que ocurren en todo el genoma. Además, se creó un mapa físico del genoma para determinar las ubicaciones relativas de los clones BAC a lo largo de los cromosomas. Por lo tanto, el genoma humano de referencia se ensambló como un mosaico de estos individuos secuenciados, donde un segmento de longitud BAC podría provenir de un individuo, el siguiente segmento de un individuo diferente, y así sucesivamente. Las personas que proporcionaron el ADN eran anónimas.

La versión original del genoma humano de referencia contenía 2.69 Gb y casi 150 000 huecos. El genoma ha sufrido muchas actualizaciones importantes desde 2001 para producir la versión actual, GRCh38.p13, que contiene 2.95 Gb de secuencia y sólo 349 espacios. Estas actualizaciones han incluido llenar espacios donde no había ninguna secuencia, reemplazar alelos raros en el genoma con las variantes más comunes y agregar secuencias alternativas que representan variantes divergentes de alguna porción del genoma de referencia, aunque estas secuencias alternativas a menudo no son consideradas por los procesos de análisis. Sin embargo, el trasfondo genético subyacente de la referencia sigue siendo el mismo que en la versión inicial: un mosaico de secuencias de un pequeño número de individuos anónimos.

En 2010, un estudio que describe el genoma del Neandertal realizó además un análisis de la referencia humana (versión GRCh37). Ese análisis utilizó la información BAC original para rastrear qué donante anónimo era la fuente de cada segmento del genoma y luego utilizó polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) específicos de la población para determinar la ascendencia de cada donante. Este proceso reveló que aproximadamente dos tercios de la secuencia del genoma de referencia estaba compuesta de ADN de un donante masculino con el identificador anónimo RPCI-11, y que es casi seguro que RPCI-11 era 50% africano y 50% europeo.

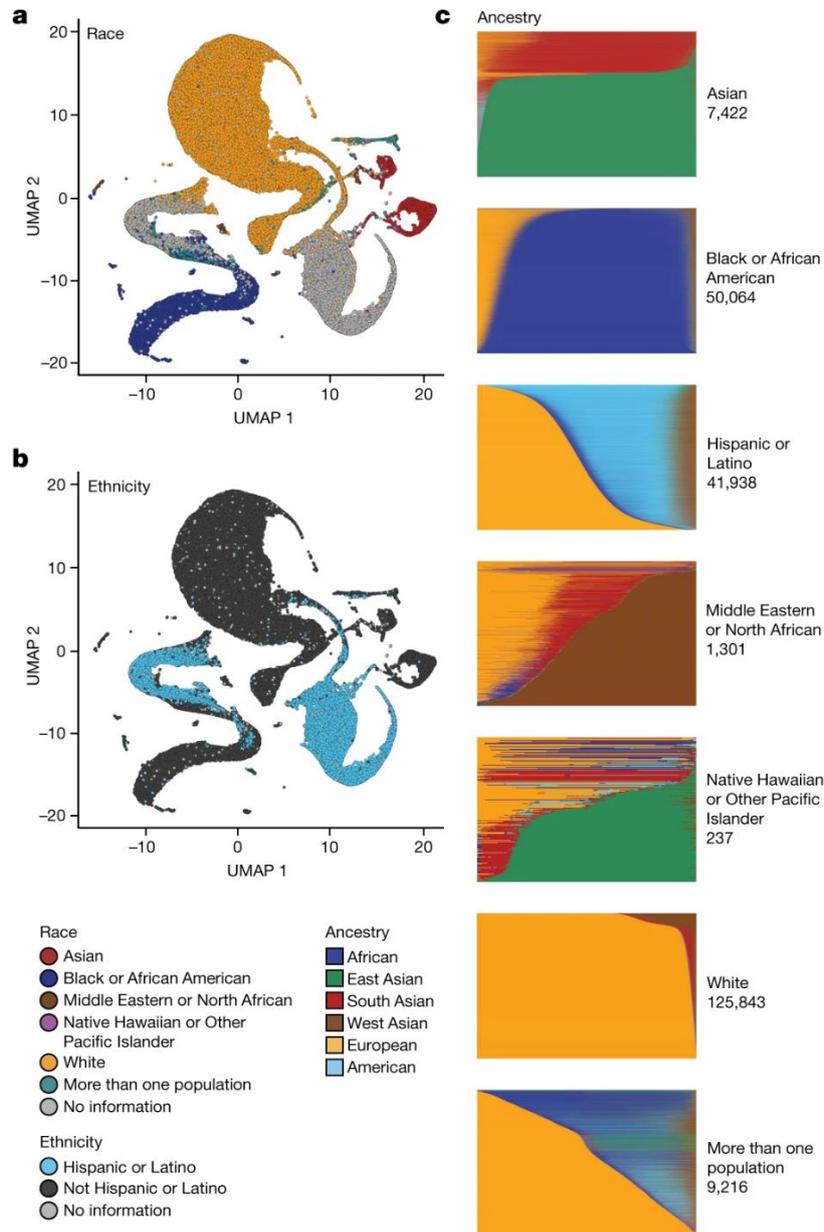
Debido a que los científicos continúan utilizando el genoma humano de referencia como base para casi todos los estudios de genética humana, es importante reconocer que no representa a toda la población. Más bien, es una mezcla de etnias, predominantemente una secuencia de un individuo mestizo europeo y africano. Además, como mosaico de muchos individuos, es posible que no represente combinaciones variantes que existan en ningún individuo.

Sherman RM, Salzberg SL. Pan-genomics in the human genome era. Nat Rev Genet. 2020 Apr;21(4):243-254. doi: 10.1038/s41576-020-0210-7. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32034321; PMCID: PMC7752153.

Datos genómicos del Programa Científico *All of Us*

El mapeo exhaustivo de las bases genéticas de las enfermedades humanas en diversos individuos es un objetivo largamente perseguido en el campo de la genética humana. El Programa Científico *All of Us* es un estudio de cohorte longitudinal que tiene como objetivo inscribir a un grupo diverso de al menos un millón de personas en los EE.UU. para acelerar la investigación biomédica y mejorar la salud humana. El 19 de febrero ha aparecido en *Nature* un estudio con datos genómicos del programa de 245 388 secuencias genómicas de grado clínico. Este recurso es único en su diversidad, ya que el 77% de los participantes provienen de comunidades que históricamente estaban subrepresentadas en la investigación biomédica y el 46% son personas de minorías raciales y étnicas subrepresentadas. *All of Us* identificó más de 1000 millones de variantes genéticas, incluidas más de 275 millones de variantes genéticas no reportadas anteriormente, más de 3.9 millones de las cuales tuvieron consecuencias codificantes. Aprovechando el vínculo entre los datos genómicos y la historia clínica electrónica longitudinal, se evaluaron 3724 variantes genéticas asociadas con 117 enfermedades y se encontraron altas tasas de replicación tanto en los participantes de ascendencia europea como en los

participantes de ascendencia africana. Los datos a nivel de resumen están disponibles públicamente, y los investigadores pueden acceder a los datos a nivel individual a través de *All of Us Research Workbench* utilizando un modelo de pasaporte de datos único con un tiempo medio desde el registro inicial del investigador hasta el acceso a los datos de 29 horas. Este conjunto de datos promoverá importantes iniciativas en medicina genómica para todos.



Ancestros genéticos en el Programa All of Us.

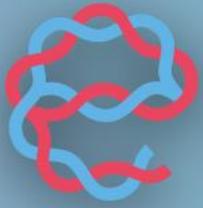
The All of Us Research Program Genomics Investigators. Genomic data in the All of Us Research Program. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06957-x>

Convergencia de los genes de la enfermedad arterial coronaria en los programas de células endoteliales

Vincular las variantes de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con los mecanismos subyacentes de la enfermedad sigue siendo un desafío. Para algunas enfermedades, una estrategia exitosa ha sido buscar casos en los que múltiples loci GWAS contienen genes que actúan en la misma vía biológica. Sin embargo, nuestro conocimiento de qué genes actúan en qué vías es incompleto, particularmente para las vías específicas del tipo celular o los genes poco estudiados. **Gavin R. Schnitzler** y colegas del *Broad Institute of MIT and Harvard, de la Novo Nordisk Foundation Center for Genomic Mechanisms of Disease, Broad Institute, Cambridge*, y de las *Divisions of Genetics and Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, EE.UU.*, presentaron un método para conectar variantes de GWAS a funciones. Este método vincula las variantes a los genes utilizando datos epigenómicos, vincula los genes a las vías *de novo* utilizando Perturb-

seq e integra estos datos para identificar la convergencia de los *loci* GWAS en las vías. Aplicaron este enfoque para estudiar el papel de las células endoteliales en el riesgo genético de enfermedad arterial coronaria (EAC) y descubrieron 43 señales CAD GWAS que convergen en la vía de señalización de la malformación cavernosa cerebral (MCC). Dos reguladores de esta vía, *CCM2* y *TLNRD1*, están vinculados a una variante de riesgo de EAC, regulan otros genes de riesgo de EAC y afectan a los procesos ateroprotectores de las células endoteliales. Estos resultados sugieren un modelo en el que el riesgo de enfermedad coronaria está impulsado en parte por la convergencia de genes causales en una vía transcripcional particular en las células endoteliales. Destacan los genes compartidos entre enfermedades vasculares comunes y raras (CAD y CCM), e identifican *TLNRD1* como un nuevo miembro de la vía de señalización de CCM que no se había caracterizado anteriormente. Este enfoque será muy útil para vincular variantes a funciones para otras enfermedades poligénicas comunes.

Schnitzler, G.R., Kang, H., Fang, S. et al. Convergence of coronary artery disease genes onto endothelial cell programs. Nature 626, 799–807 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07022-x>.



euroesper
health



Farmacogenómica

Farmacogenómica y Raza

El uso de la raza en la toma de decisiones clínicas está siendo objeto de un escrutinio cada vez mayor, en parte debido al creciente reconocimiento de que el diagnóstico y el tratamiento basados en la raza reflejan supuestos sociales, biológicos y genéticos erróneos. A pesar de esta preocupación, las directrices, los algoritmos y los organismos asesores y reguladores (incluida la FDA) utilizan regularmente la raza de manera que influye en las decisiones clínicas. Por ejemplo, las "correcciones" basadas en la raza se han considerado problemáticas en los algoritmos, las puntuaciones de riesgo y los cálculos fisiológicos utilizados en cardiología, nefrología, urología y obstetricia.

La farmacogenómica es un campo que explora las relaciones entre los genes y los efectos de los fármacos, con potencial para "personalizar" la terapia médica. En el caso de los escenarios clínicos en los que un genotipo está claramente vinculado a resultados importantes, las pruebas genéticas directas parecen obviar la necesidad de utilizar la raza como sustituto de la predisposición genética en la toma de decisiones. Sin embargo, la investigación farmacogenómica a menudo invoca la raza para estratificar el riesgo genético: la suposición es que las categorías raciales pueden distinguir suficientemente a las poblaciones con prevalencias altas o bajas de ciertos genes, lo que permite a los médicos identificar grupos de alta prevalencia para las pruebas. La FDA y los autores de las guías clínicas generalmente han adoptado este enfoque, invocando la raza y el origen étnico en las recomendaciones para la detección genética antes de usar ciertos medicamentos. Sin embargo, una inspección minuciosa de varios ejemplos revela que la detección farmacogenética basada en la raza es problemática.

El alopurinol puede causar reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés), que son potencialmente mortales. Los investigadores de Taiwán fueron los primeros en demostrar la asociación del alelo HLA-B*5801 con las SCAR inducidas por alopurinol. Estudios posteriores confirmaron la asociación y demostraron un amplio rango de frecuencias de HLA-B*5801 entre los grupos etnoraciales. El Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) recomendó recientemente que las personas de ascendencia sudasiática y afroamericana se sometieran a pruebas para detectar el alelo HLA-B*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol. Sin embargo, la variación genética dentro de ciertas poblaciones geográficas o grupos étnicos puede exceder la variación entre categorías raciales. Las frecuencias alélicas HLA-B*5801 publicadas demuestran esta diversidad genética intrapoblacional y las limitaciones de las recomendaciones del ACR. Los datos de Suiza, disponibles por ciudad, no por raza o etnia, ilustran este punto. A pesar del tamaño relativamente pequeño de Suiza y de la homogeneidad racial comparativa, las frecuencias de HLA-B*5801 varían considerablemente en todo el país. Aunque la frecuencia promedio de HLA-B*5801 en Suiza es comparable con la de la población blanca de EE.UU., la ciudad de Basilea tiene una frecuencia más alta de HLA-B*5801 que la población afroamericana de EE.UU. Sobre la base de los supuestos de costo-efectividad de la guía ACR, un posible argumento teórico es que los residentes suizos de Ginebra y Basilea, pero no de Lausana o Berna, deben someterse a pruebas de detección.

La directriz del ACR cita a los chinos Han, coreanos y tailandeses como ejemplos de ascendencia del sudeste asiático, a pesar de que China y Corea no suelen considerarse países del sudeste asiático. A continuación, la directriz establece que el cribado es rentable en las poblaciones asiáticas en general. Sin embargo, Japón se encuentra en Asia, pero la frecuencia alélica de HLA-B*5801 en Japón es incluso menor que la de las personas blancas en los EE.UU., a quienes no se les recomienda el cribado. Además, la recomendación de examinar a todos los pacientes afroamericanos en los EE.UU. antes de recetar alopurinol oculta la amplia variación de HLA-B*5801 en África, donde las frecuencias de HLA-B*5801 notificadas, basados en tamaños de muestra pequeños, oscilan entre el 1% (comparable con las personas blancas en los EE. UU.) y el 10% (comparable con Tailandia). En conjunto, estos ejemplos indican que la comparación de las frecuencias de HLA entre grupos raciales, étnicos o geográficos se complica por la variabilidad en el tamaño de la muestra y los métodos de muestreo, y por el uso inconsistente de categorías raciales y geográficas.

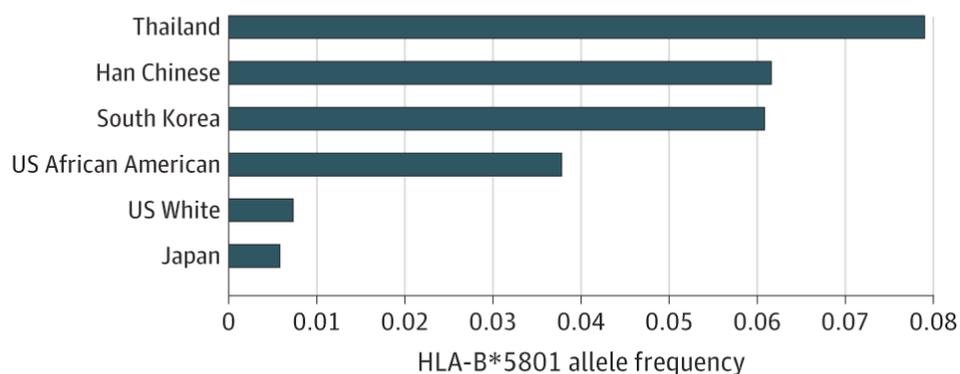
La FDA emitió una guía igualmente confusa basada en la raza para la detección genética antes del uso de carbamazepina y oxcarbazepina. Por ejemplo, la etiqueta del medicamento para la carbamazepina recomienda la detección de HLA-B*1502 en todas las "poblaciones de riesgo" y señala un mayor riesgo "en amplias áreas de Asia"; sin embargo, el HLA-B*1502 está casi ausente en Corea del Sur y Japón.

La declaración de la FDA reconoce que los médicos se enfrentan a problemas prácticos al aplicar las recomendaciones de detección basadas en la raza. La investigación clínica, y las directrices clínicas derivadas de ella, no pueden proporcionar definiciones consistentes y coherentes de las categorías raciales porque dichas categorías son conceptos fluidos y socialmente construidos. Se pide a los médicos que se centren en ciertas razas o etnias para la detección, pero las definiciones (p. ej., "ascendencia del sudeste asiático" en la directriz del ACR) varían entre los autores y a lo largo del tiempo, y la ascendencia mixta rara vez se aborda y es probable que aumente en frecuencia. Dada esta incertidumbre, los médicos deben confiar en sus propias intuiciones. Por ejemplo, un estudio de caso sobre la prescripción de pautas para la hipertensión en Inglaterra y Gales, basado en la evaluación de documentos de pautas y entrevistas semiestructuradas con 11 expertos, ilustra la confusión y el desacuerdo sobre la identificación y el etiquetado de las personas negras de ascendencia caribeña, norteafricana, subsahariana y mixta. Por lo tanto, las recomendaciones de detección farmacogenética basadas en la raza pueden dar lugar a una variación considerable de la práctica y a la creación de estereotipos, con consecuencias clínicas desconocidas y reforzamiento de creencias preexistentes sobre la raza como constructo biológico.

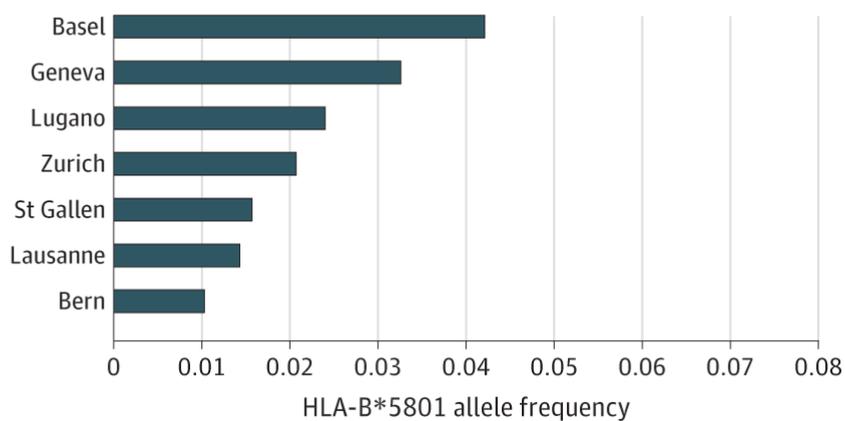
Las recomendaciones de detección basadas en la raza para el alopurinol, la carbamazepina y la oxcarbazepina contrastan con las pruebas de detección universales recomendadas para el abacavir. Aprobado por la FDA en 1998 para el tratamiento del VIH, el abacavir también causa una reacción adversa grave asociada con un alelo HLA, HLA-B*5701. Se han descrito variaciones en la frecuencia de los alelos según la raza, con tasas más altas entre los individuos blancos de EE.UU. (4%) en comparación con los individuos afroamericanos de EE UU. (1%), casi exactamente la inversa de las frecuencias de HLA-B*5801 en estas poblaciones. Sin embargo, a pesar de la variación genética, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y la FDA emitieron una guía que indica que todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección de HLA-B*5701 antes de usar abacavir.

La farmacogenómica plantea desafíos para los investigadores, los responsables políticos y los médicos. El cribado universal de la predisposición genética a las reacciones adversas a los medicamentos haría innecesarios los algoritmos basados en la raza, pero los imperativos de utilizar los recursos limitados de forma juiciosa pueden justificar un cribado más selectivo, dirigido a los grupos de alta prevalencia, si dichos grupos pueden identificarse con precisión. Aunque la estratificación del riesgo genético según la ascendencia multigeneracional puede parecer clínicamente atractiva, la toma de decisiones farmacogenéticas basada en la raza o en la ascendencia está limitada por la variación genética intrapoblacional y la fluidez y la construcción social de las categorías raciales. Para que los enfoques no universales basados en la población tengan éxito, requerirán más matices y claridad que las categorías raciales amplias como negro, asiático y blanco. Las lecciones de la farmacogenómica ilustran que la raza es un mal sustituto de la biología, y los médicos harían bien en tratarla en consecuencia.

A US and Asian populations



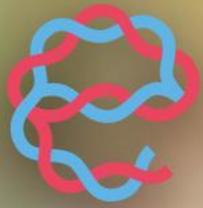
B Cities in Switzerland



*Ejemplo de frecuencias alélicas HLA-B*5801 en poblaciones seleccionadas de EE.UU., Asia y Suiza, según lo informado en la base de datos de redes de frecuencias alélicas (AFND).*

Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Santos EJMD, et al. Allele Frequency Net Database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. Nucleic Acids Res. 2020;48(D1):D783-D788. Doi :10.1093/nar/gkz1029

Goodman CW, Brett AS. Race and Pharmacogenomics—Personalized Medicine or Misguided Practice? JAMA. 2021;325(7):625–626. doi: 10.1001/jama.2020.25473.



euroespes
health



Epigenética

Historia de la Epigenética

Hasta el siglo XVIII, la teoría de la preformación afirmaba que las aptitudes y las diferencias biológicas estaban determinadas por un dios y que los caracteres individuales comienzan en la concepción y quedan congelados. Esta teoría fue combatida por las teorías de Darwin y Kant, sugiriendo que el medio ambiente estaba estrictamente involucrado en las modificaciones fenotípicas. Esto llevó a la definición del concepto de evolución. Los principios de Mendel en 1865, el aislamiento de la molécula de ADN en 1869 y, aproximadamente un siglo después, la resolución de la estructura de doble hélice del ADN en 1959, establecieron los principios globales de la genética y la herencia. El biólogo del desarrollo Conrad H. Waddington (1905-1975) acuñó la palabra epigenética para resumir una nueva rama de la biología que se centra en los vínculos entre la expresión de genes y proteínas. En 1930, se informó en *Drosophila* que la ubicación del gen blanco en la heterocromatina o eucromatina era responsable de su activación o represión. Estas observaciones sugirieron que el entorno del núcleo local regulaba la expresión genética. En 1957, Waddington propuso el famoso paisaje epigenético, en el que una bola, que simboliza una célula, podría seguir diferentes caminos debido a la rugosidad de la superficie (lo que significa influencias ambientales intra y extracelulares). Entre mediados de los años 1970 y 1980, la identificación de las proteínas del grupo de alta movilidad (HMG) nos permitió comprender que proteínas específicas distintas de las histonas, conocidas desde 1884, pueden tener un papel arquitectónico en la cromatina y podrían influir en la expresión del fenotipo.

En la década de 1980, varios grupos identificaron el requisito de una fusión del genoma de un gameto masculino y un gameto femenino para generar una fecundación y embriogénesis viables. Esto sacó a la luz la existencia de "genes impresos" (*Imprinting genes*) que están regulados específicamente con respecto a la herencia materna o parental. Este proceso explicó las altas dificultades para obtener clones tras la transferencia de un núcleo de una célula somática adulta a un óvulo enucleado, concepto que se consideraba imposible hasta la publicación de Wilmut et al. en 1997 y la creación de la oveja Dolly. A esto le siguieron miles de animales clonados en numerosas especies diferentes y la generación de ratones bimaternos y bipaternos en 2018, aunque estos animales presentaban defectos graves. De hecho, incluso si la organización general del ADN se entendió aproximadamente a principios del siglo XX, el auge de la epigenética llegó mucho más tarde, durante las décadas de 1990 y 2000, con el pleno flujo de técnicas bioquímicas y de clonación que permitieron la identificación de enzimas específicas, escritores y borradores de marcas epigenéticas. Los marcadores epigenéticos más estudiados y conocidos, la metilación del ADN (5mC) y las modificaciones postraduccionales de las histonas, se identificaron rápidamente tras la resolución de la estructura de doble hélice del ADN. De hecho, la metilación del ADN se describió por primera vez en 1965, mientras que la metilación de histonas, acetilación, fosforilación, ubiquitilación, sumoilación y ribosilación de ADP se informaron de 1962 a 1977. El papel de estas modificaciones ha sido difícil de entender. De hecho, la identificación tardía de enzimas que catalizan o borran estos marcadores permitió la realización de experimentos genéticos y bioquímicos, particularmente en modelos de levadura, que permitieron progresivamente aclarar el significado biológico de estas modificaciones.

Metilación del ADN

5mC es el marcador epigenético más estable cuyo papel negativo en la regulación genética y en el mantenimiento de la heterocromatina ya ha sido mencionado. El descubrimiento de los escritores y borradores de metilación del ADN llevó mucho tiempo: desde 1988 (clonación de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), el primer escritor descrito de 5mC) hasta al menos 2010 (identificación de la familia TET, borradores de 5mC). DNMT1, la primera metiltransferasa eucariota identificada, ha sido purificada y clonada en el laboratorio de Timothy Bestor (Universidad de Columbia). Luego, este equipo colaboró con el laboratorio de Rudolf Jaenisch (Instituto Whitehead) para desactivar el gen *DNMT1*, revelando que este gen era esencial para el silenciamiento de transposones, la inactivación de X y la regulación del gen impreso y, por lo tanto, que la escritura de metilación del ADN está implicada en muchos diferentes procesos biológicos. DNMT1 cataliza el mantenimiento de la

metilación del ADN después de la replicación del ADN para respaldar la transmisión precisa de esta marca epigenética a futuras células hijas durante la mitosis. La identificación de DNMT1 precedió al descubrimiento de los principales miembros de la familia de proteínas de unión a 5mC (MeCP2, MBD1–4 de 1989 a 1998) que reconocen específicamente 5mC y coordinan la represión genética. De hecho, el laboratorio de Adrian Peter Bird (Universidad de Edimburgo) fue el primero en identificar el reclutamiento de MeCP2 en CpG metilado y su implicación en la represión genética. AP Bird demostró que el bloqueo de la identificación de la metilación del ADN por parte de MeCP2 estaba asociado con el síndrome de Rett. Estos descubrimientos revelaron que la metilación del ADN era leída por proteínas específicas, lo que generaba una señal represiva, y que la alteración de estos mecanismos se asociaba con trastornos humanos.

Diez años después de DNMT1, se identificaron las DNMTs de novo DNMT3A y DNMT3B (1998) y se explicó la adquisición de la metilación del ADN en ambas hebras de ADN independientemente de la replicación del ADN, un fenómeno particularmente importante para la regulación de la expresión genética durante el desarrollo embrionario y la represión genética aberrante en muchas enfermedades, incluidos los cánceres. De hecho, el equipo de Bestor identificó el muy raro síndrome de inmunodeficiencia, inestabilidad de la región centromérica y anomalías faciales (ICF), que es causado principalmente por mutaciones en el gen *DNMT3B*, lo que demuestra que la escritura de la metilación del ADN durante el desarrollo es esencial.

Unos años más tarde, se describió y se demostró que DNMT3L participa en la activación *de novo* de DNMT y complejos que incluyen DNMT, pero DNMT3L en sí carece de actividad catalítica. Aunque las ADN desmetilasas se conocían desde hacía décadas en procariontes, dichas proteínas se buscaban activamente durante años en mamíferos. En 2009 se identificó un proceso convincente de desmetilación del ADN en mamíferos con el redescubrimiento de 5hmC, 40 años después de una observación olvidada realizada en *Trypanosoma*. Luego, la observación de 5fC y 5caC mostró que la desmetilación del ADN podría ser un proceso activo, lo que llevó a la identificación de ADN desmetilasas específicas cuando se describió la familia TET (Tet-eleven 1, 2 y 3) en 2010 en el laboratorio de Yi Zhang (Escuela de Medicina de Harvard), que supuso una revolución en el campo de la epigenética. En 2003, se propuso la cooperación entre la metilación del ADN y las modificaciones de histonas para la represión genética mediante la caracterización de diferentes complejos: (i) MBD1, CAF1 y HP1, (ii) MBD1, SUV39H1 y HP1 y (iii) SUV39H1, HP1b y DNMT. Las secuencias de ADN reconocidas por DNMT no son específicas. Por ejemplo, DNMT3A y DNMT3B están presentes en las secuencias de ADN A/T/C, T/A/C, A/T, T/G/A, C, G, C/G y A/G, lo que sugiere que las interacciones de proteínas con los DNMT participan en la metilación específica del ADN. La primera evidencia a favor de esta hipótesis se reportó en 2002 en el laboratorio de Pier Giuseppe Pelicci (Instituto Europeo de Oncología), mostrando que la proteína oncogénica PML-RAR (leucemia promielocítica-receptor de ácido retinoico) regulaba los promotores objetivo a través de interacciones y reclutamiento específicos de DNMT1 y DNMT3A. Unos años más tarde, en 2005 y 2006, las interacciones específicas de las DNMT con los factores transcripcionales P53, c-MYC o PU.1 confirmaron que los genes estaban regulados adicionalmente por el reclutamiento específico de las DNMT. En 2009 y 2010, se informaron docenas de supuestas interacciones entre el factor transcripcional (TF) y DNMT, lo que sugiere que la metilación específica del ADN probablemente se deba principalmente a este proceso.

Acetilación de proteínas

De 1992 a 2005, se reportaron muchas proteínas diferentes que presentaban un bromodominio, un término que históricamente proviene de la proteína codificada por el gen *brm* en *Drosophila melanogaster*. Las proteínas que contienen bromodominio, cuyo primer miembro fue BRD1, contienen un dominio de aproximadamente 100 residuos que reconoce específicamente las lisinas acetiladas en las colas de histonas y favorece la transcripción de genes mediante la reorganización de la cromatina local. A pesar de la descripción temprana de la acetilación de histonas en 1968, y su papel en la apertura local de la cromatina, al neutralizar las cargas positivas de las lisinas y, en consecuencia,

disminuir las interacciones histona-ADN, los escritores de acetilación llamados histonas acetiltransferasas (HAT) seguían siendo desconocidos durante mucho tiempo. Se necesitaron casi 30 años y la aparición de técnicas de clonación molecular y de purificación bioquímica de proteínas para identificar y caracterizar ocho HAT diferentes que contienen un dominio acetilasa, en menos de 2 años (1996-1998). El laboratorio C. David Allis (Universidad Rockefeller) fue el primer equipo en identificar y purificar un HAT que sentó las bases para comprender cómo se realizan las modificaciones postraduccionales de las histonas y regulan la expresión génica. Además, este equipo fue pionero en la comprensión de la interferencia entre las mismas colas de histonas o histonas diferentes, lo que llevó a la noción de un "código de histonas" que rige la expresión genética local.

Algunas proteínas con actividad histona desacetilasa (histona desacetilasa, HDAC) se identificaron por primera vez en 1995 y están asociadas con proteínas que contienen un dominio desacetilasa. En 7 años (1995-2002), se reportaron 18 HDAC diferentes y se dividieron en cuatro clases basadas en su homología de secuencia de levadura, organización del dominio catalítico y su localización celular. Clase I (HDAC1, 2, 3 y 8) de estructura simple que contiene un dominio desacetilasa con extensiones cortas N-Ter y C-ter, IIa (HDAC4, 5, 7 y 9), IIb (HDAC6 y 10) y IV (HDAC11) se consideran HDAC clásicas y tienen un sitio activo dependiente de zinc; la clase III (SIRTUIN: SIRT1-7) tiene un sitio activo dependiente de NAD. Además, algunas proteínas HDAC aparecieron principalmente localizadas en el núcleo, otras transitan entre el núcleo y el citoplasma y otras están presentes predominantemente en el citoplasma, lo que demuestra que las funciones desempeñadas por estas enzimas son más variadas de lo que se creía inicialmente. De hecho, desde 1997, se han reportado muchos objetivos distintos de las histonas, y algunos investigadores han rebautizado estas enzimas como lisina desacetilasas (KDAC), que se describieron por primera vez para el cambio conformacional inducido por la acetilación de P53 que mejoró significativamente sus capacidades de unión al ADN. De manera similar, se describió la desacetilación de proteínas no histonas. Por ejemplo, en 2000 se informó de la desacetilación de P53 mediante un complejo que contiene HDAC1, lo que confirma que la acetilación y la desacetilación de proteínas no están estrictamente asociadas con la regulación de la cromatina. Se ha propuesto una nueva nomenclatura de enzimas modificadoras de la cromatina para aclarar las funciones dependientes e independientes de la cromatina de estas proteínas.

Metilación de proteínas

Las funciones de las metilaciones de histonas, marcadores identificados en 1962, se estudiaron mucho antes de la identificación de los escritores y borradores de estos marcadores. Las metilaciones de histonas ocurren en diferentes lisinas y argininas de histonas y pueden referirse a mono, di y trimetilación en el mismo residuo. Además, la dimetilación de argininas podría ser simétrica (me2s) o asimétrica (me2a). Según el residuo objetivo, el nivel de metilación y simetría, el marcador metilado podría interpretarse como un marcador permisivo o represor de la transcripción genética (por ejemplo, H3K4me3 y H4R3me2a locales son favorables a la transcripción, mientras que H3K27me3 y H4R3me2 inhiben la transcripción).

Proteínas que contienen cromodominio (modificadores de la organización de la cromatina) (descritas de 1991 a 2005) presentan un dominio de aproximadamente 40 a 50 aminoácidos que reconocen específicamente la cromatina y, en particular, las metilaciones de histonas y regulan la expresión genética de manera positiva o negativa. Aunque desde principios de la década de 1990 se sospechaba el papel de las proteínas que contienen cromodominio en la represión genética, el vínculo entre la metilación de histonas y el cromodominio no se identificó antes de 2001, con el papel de la proteína heterocromatina 1 (HP1). El laboratorio de Joel Eissenberg (Universidad de Saint Louis)(2000) propuso por primera vez que HP1 puede servir como un reticulante, uniendo el ADN nucleosomal y complejos de proteínas no histonas para formar estructuras de cromatina de orden superior, lo que demuestra que algunas proteínas pueden detectar la metilación específica de histonas y, por lo tanto, conducir a la represión genética. HP1 identificado y clonado en mamíferos en 1993 es miembro de una familia de proteínas homólogas descrita inicialmente en *Drosophila* y previamente asociada con la

unión de heterocromatina, la localización nuclear y el silenciamiento de genes. HP1 también fue la primera proteína que contiene un cromodominio que explica la represión genética, que se observa después de la translocación de un gen activo en el entorno de heterocromatina, un fenómeno llamado variegación del efecto de posición en *Drosophila*, conocido desde la década de 1950 pero inexplicado durante décadas. HP1 contiene dos tipos diferentes de cromodominio: un cromodominio N-terminal clásico y un dominio C-ter llamado dominio cromosombra. Ambos dominios, al igual que otras proteínas que contienen cromodominios, reconocen e interactúan con otras proteínas para regular la estructura de la heterocromatina. Ya en 2000, se informó que el dominio cromosombra interactúa con un pentapéptido de consenso presente en proteínas asociadas específicas, y en 2001, que estos cromodominios reconocen la metilación H3K9. Las proteínas que contienen dominios cromosombra se dividen en tres clases. Las proteínas, como HP1, que presentan un dominio cromosombra N-terminal seguido de un dominio cromosombra, pertenecen a la primera clase. La segunda clase incluye proteínas con un solo dominio cromosombra, mientras que la tercera clase incluye proteínas con dominios cromosombra en tándem emparejados. La identificación de estas proteínas nos permitió comprender mejor cómo los marcadores epigenéticos regulan realmente la expresión génica según el código de histonas.

A diferencia de los HAT y KDAC, que no son específicos de un solo residuo, la metilación de las histonas se cataliza específicamente en un residuo particular y la redundancia de actividad es bastante limitada. Por estas razones, la identificación de las histonas metiltransferasas (HMT) responsables de cada metilación tomó 12 años (1993-2005). Aunque ya en la década de 1990 se sabía que algunas proteínas estaban involucradas en la represión genética, su actividad histonometilasa se identificó mucho más tarde. De hecho, ambos potenciadores del homólogo 1 y 2 de *zeste* (EZH1 y EZH2) fueron clonados en 1996 y descritos como miembros del complejo del gen represor Polycomb, homólogo de *Drosophila*. Sin embargo, la actividad H3K27 HMT de ambas proteínas no se caracterizó antes de 2002 (EZH2) y 2008 (EZH1). Además, en 2004 se encontró un mayor nivel de complejidad cuando se informó que dos miembros de Polycomb pertenecientes al complejo PRC2, el desarrollo del ectodermo embrionario (EED) y SUZ12, que interactúan con EZH2, son necesarios para la actividad de H3K27me3.

Los HMT contienen un dominio SET que comprende alrededor de 130 aminoácidos, cuyos nombres codifican la actividad HMT de los primeros tres HMT de *Drosophila* y se reportaron originalmente como: (Su(var)3-9 S supresor de la variegación 3-9), potenciador de *zeste* (EZ) y *trithorax* (Trx). El dominio SET posee actividad catalítica hacia el grupo ϵ -amino de los residuos de lisina para la mono, di o trimetilación utilizando el donante de metilo S-adenosil metionina (SAM) como cofactor. De manera similar a la actividad de acetilación y desacetilación, se han informado objetivos de metilación de HMT no histonas para numerosas proteínas desde 2004, lo que demuestra que, como se observó para los escritores y borradores de acetilación unos años antes, estas enzimas no son específicas de las histonas y, por ejemplo, participan en la regulación de la expresión génica mediante el control de la actividad de factores transcripcionales como P53, que se estabiliza mediante una metilación mediada por SET9.

Sorprendentemente, el descubrimiento de los borradores de la metilación de histonas se produjo mucho más tarde. Aunque en 1973 se habló de una desmetilación enzimática de histonas de timo de ternero N-metiladas mediante un mecanismo desconocido, la metilación de histonas se consideró durante mucho tiempo como un marcador permanente. De hecho, se propuso que la metilación se eliminara cortando la cola de la histona o intercambiando la histona metilada con una histona variante. La existencia de una histona desmetilasa activa (HDM) fue establecida en 2004 por el laboratorio de Yang Shi (Escuela de Medicina de Harvard) con la resolución de la actividad molecular de la histona desmetilasa específica de lisina (LSD1), inicialmente llamada KIAA0601. Este descubrimiento rompió el dogma y rápidamente se identificaron muchos HDM diferentes. De hecho, la familia LSD1 comprende dos miembros (LSD1 y LSD2) que corresponden a homólogos de amina oxidasas (que contienen un dominio C-ter oxidasa (AOD) que desmetila las histonas mediante una oxidación catalizada por flavin adenina dinucleótido (FAD) del H3K4 metilado y produce formaldehído

responsable de la desmetilación. De 2004 a 2009, se identificaron más de 15 HDM diferentes y en 2006 se descubrió otra familia de HDM que contiene un dominio C terminal similar a Jumonji (JmjC) e incluye proteínas con dioxigenasas dependientes de 2-oxoglutarato y hierro Fe (II) que utilizan estos cofactores en presencia de oxígeno para hidroxilar la lisina metilada y, en particular, producir carbinolamina inestable que reacciona espontáneamente para generar formaldehído que desmetila la lisina.

Otras modificaciones de histonas postraduccionales

Como se mencionó anteriormente, se han reportado otras modificaciones de histonas postraduccionales, como la ubiquitinación de histonas, la sumoilación o la ribosilación de ADP. La ubiquitinación de histonas se ha implicado en la regulación transcripcional y la respuesta al daño del ADN. La monoubiquitinación de H2A inhibe la transcripción al reprimir la metilación de H3K4me2.

La sumoilación de histonas, que consiste en la adición de una pequeña proteína modificadora relacionada con la ubiquitina (SUMO) a una histona mediante un proceso muy estrechamente relacionado con la cascada de enzimas implicada en la ubiquitinación de proteínas, también puede modular la expresión génica. La histona H4 se une a la enzima conjugadora E2 y se sumoila de una manera dependiente de E1 (enzima activadora de SUMO) y E2 que media el silenciamiento génico mediante el reclutamiento de una histona desacetilasa y HP1.

Las histonas también pueden ribosilarse con ADP en residuos Asp/Glu. Esta modificación postraducciona catalizada por ADP-ribosa transferasas (ART) es necesaria para la reparación del daño del ADN. Sin embargo, la contribución precisa de estas modificaciones en la respuesta y reparación del daño del ADN sigue sin estar clara.

Variantes de histonas

Desde 1980 se han descubierto variantes predominantes de las histonas H2A, H2AX y H2AZ. H2AX representa alrededor del 10% del H2A total, pero su papel en la reparación del ADN no se descubrió hasta 2002 con la identificación de la forma fosforilada de H2AX, γ H2AX (que podría aumentar hasta el 10% del H2AX total), y las quinasas responsables de esta fosforilación. El trabajo de William M. Bonner (NIH) y su equipo aportó importantes contribuciones en este campo. γ H2AX se asocia rápidamente con roturas de doble hebra y señales para la reparación del ADN. Aunque la variante H2AZ es menos abundante que la H2AX y no está asociada a un proceso específico, recientemente se ha visto que H2AZ se ve afectada por muchas modificaciones postraduccionales clásicas diferentes, como las histonas clásicas, y esta variante, en particular a través de su forma acetilada, se asocia con sitios de inicio de la transcripción y potenciadores de genes involucrados en la biología de las células madre.

Además de las variantes naturales de las histonas, en los últimos años se han descrito varias mutadas asociadas con el cáncer, lo que ha llevado al concepto de oncohistonas. En las células hay diferentes formas de histonas; por ejemplo, H3.1 se incorpora durante la fase S y está presente en todo el genoma, mientras que H3.3 es independiente del ciclo celular y está asociado más específicamente con los promotores que regula. De hecho, en 2012 y 2013 se notificaron H3.1K27M, H3.3K27M, H3.3K36M y H3G34R/V. Tanto H3K27M como H3K36M bloquean el HMT responsable de la metilación específica de esta lisina, lo que resulta en una pérdida global de la marca metilada en estos cánceres. Por el contrario, los efectos de H3G34R/V se limitan a los sitios de cromatina que presentan nucleosomas y que contienen el mutante.

Epitranscriptómica: el área del ARN no codificante

Desde principios de la década de 1990, se informó de un fenómeno de cosupresión genética en plantas tras la introducción de un transgén. Un conocido experimento informó la aparición de variantes de petunia blanca en una población morada. Este proceso se denominó silenciamiento génico postranscripcional inducido por transgenes (PTGS) en plantas y en hongos, pero el mecanismo molecular permaneció desconocido durante años. En las plantas, el PTGS también puede ser provocado por virus que expresan genes del huésped en un proceso llamado silenciamiento génico inducido por virus (VIGS). El proceso de interferencia de ARN, llamado ARNi, fue identificado por primera vez en 1998 en el nematodo *Caenorhabditis elegans* por el equipo de Craig Cameron Mello (anteriormente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts). CC Mello y su colaborador Andrew Fire recibieron el Premio Nobel por este descubrimiento revolucionario. El ARNi conduce al procesamiento de un ARNbc en un ARNbc 21-22, un pequeño ARN de interferencia (ARNip) que ataca y destruye el ARNm complementario, lo que lleva al silenciamiento del gen. Las proteínas implicadas en este proceso se han identificado desde 1999. Tanto RDE-1 (RNAi-defectuoso 1) como Dicer son indispensables para RNAi. Los miembros de la familia Dicer son responsables del procesamiento de dsRNA y contienen un dominio helicasa, un dominio PAZ (Piwi/Argonaute/Zwille), dos dominios RNase III y uno o dos dominios de unión a dsRNA. El complejo multiproteico guiado por ARNip y dirigido a la destrucción del ARNm se describió en 2000 y se denominó complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). En 2001, se identificó una categoría específica de ARN no codificante en vertebrados, los miARN, demostrando que la inhibición de la expresión génica era un mecanismo fisiológico en los mamíferos. La caracterización de miARN destacó que la expresión génica estaba controlada a un nivel inesperado.

El campo del ARN largo no codificante (lncRNA) comenzó en la década de 1990 con la identificación del lncRNA XIST (1991) y su papel principal en la inactivación de X, un fenómeno descrito en 1961 por Marie Lyon, y la identificación del cuerpo de Barr en 1948, pero cuyos mecanismos moleculares permanecieron desconocidos hasta el descubrimiento de XIST. La complejidad del mundo del lncRNA aumentó rápidamente, con la identificación de varios otros lncRNA que también participaron en la inactivación de X durante décadas posteriores (Tsix , Ftx , Jpx) y miles de otros involucrados en diferentes sistemas de regulación génica. Cada vez hay más evidencia que sugiere que muchos lncRNA están involucrados en la regulación génica al interferir con otros ARN no codificantes, pero también a través de funciones específicas en la dirección de complejos multiproteicos en la cromatina.

Epitranscriptómica y metilación del ARN

Hasta ahora se han reportado más de 160 modificaciones del ARN. Entre ellas, la metilación del ARN parecía ser la más frecuente y la más estudiada. Sin embargo, aunque varios grupos habían informado sobre la metilación del ARN desde principios de la década de 1970, pasaron décadas antes de que se identificaran sus funciones en las células debido a las dificultades durante muchos años para manipular el ARN en la célula. m6A representa más del 80% de los residuos metilados en el ARN y está presente en aproximadamente uno por cada 2000 residuos, más específicamente en los sitios de consenso conservados G/A, G/A, A, C, A/C/U. La metiltransferasa similar a 3 (METTL3) fue la primera ARN metiltransferasa descubierta en 1997, mucho tiempo antes del segundo miembro METTL14 en 2014. METTL3 contiene un sitio de unión a SAM y un sitio catalítico llamado dominio CMII. De manera similar a la identificación tardía de HDM, recientemente se informaron dos ARN desmetilasas diferentes (en 2012 y 2014). ALKBH5 contiene un motivo de unión a hierro y un dominio de interacción α -cetoglutarato implicado en la actividad de desmetilación del ARN. En 2012, se estableció el papel de m6A como sitio de acoplamiento para el reclutamiento de proteínas de unión a ARN (ELAV1, YTHD2, YTHD3) que podrían reclutar proteínas adicionales asociadas. De manera similar, m5C de ARN, un marcador epitranscriptómico común identificado por primera vez en 1974, está presente tanto en el ARNm como en el ARN no codificante, donde regula la traducción. Sin embargo, las funciones de esta metilación se desconocen en gran medida y la identificación de los autores de este marcador comenzó muy recientemente. De hecho, a diferencia de DNMT2, cuyo papel en la metilación del ARNt C38 Asp se informó en 1998, el primer miembro de la familia de ARN metilasa m5C NSUN (NOP2/Sun RNA Methyltransferase) se identificó en la década de 2000. En 2019, se informó sobre la metilación específica de miARN en cánceres gastrointestinales, lo que sugiere que este proceso podría estar involucrado en la expresión génica específica en enfermedades.

Epidrogas

Las propiedades anticancerígenas de la azacitidina se informaron por primera vez en 1964 y el primer ensayo clínico comenzó en 1967. Este medicamento fue aprobado por la FDA en 1971, pero su papel como inhibidor de DNMT (DNMTi) se ignoró durante 13 años más. Se supone que los efectos farmacológicos de las dosis altas de azanucleósidos son los principales responsables de la citotoxicidad de los aductos azanucleótido-DNMT formados en el ADN que podrían enmascarar el efecto de la desmetilación del ADN mediante la expansión clonal de células resistentes. Debido a las altas toxicidades y al relativo desconocimiento del papel desempeñado por la epigenética en las patologías durante décadas, la azacitidina fue rechazada por la FDA y tuvo que pasar más de 3 décadas para que la FDA aprobara nuevamente, en 2004, para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico (MDS). Esta molécula se convirtió en el primer fármaco aprobado contra esta patología. El laboratorio de Moshe Szyf (McGill) fue el primero en relacionar las modificaciones de la metilación del ADN y sus vínculos con patologías, en particular, en el cáncer. Moshe Szyf predijo desde el principio que los epifármacos serían esenciales para modular la expresión genética en el cáncer y fundó el primer laboratorio farmacéutico para desarrollar epifármacos clínicos potenciales. En 2006, la FDA también aprobó la decitabina, otro DNMTi que supuestamente presenta menos efectos secundarios en dosis bajas.

De manera similar, los efectos de los inhibidores biológicos de HDAC (HDACi) se observaron mucho antes de la identificación de su papel como inhibidores de HDAC. De hecho, en 1971, se informó que el DMSO era un agente de diferenciación y, unos años más tarde, la bisamida, un precursor del ácido suberónil anilida hidroxiamico (SAHA), con una estructura similar al DMSO, presentó efectos similares. La tricostatina A (TSA) fue la primera molécula cuya función se identificó como HDACi en 1990. De manera concomitante con decitabina, el vorinostat fue aprobado por la FDA en 2006 para el tratamiento del linfoma de células T. Rápidamente también se aprobaron varios HDAC para diferentes enfermedades. En los últimos años, decenas de ensayos clínicos han probado muchos otros epifármacos en numerosas patologías, solos y principalmente en combinación, incluidos inhibidores HMTi y BETi.

La epigenética es una de las disciplinas científicas con más rápida evolución en los últimos 20 años, en paralelo con la genómica.

Peixoto P, Cartron PF, Serandour AA, Hervouet E. From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 14;21(20):7571. doi: 10.3390/ijms21207571. PMID: 33066397; PMCID: PMC7588895.

El control de la señalización WNT por *KDM5C* durante el desarrollo cerebral afecta a la capacidad cognitiva y mutaciones *KDM5C* causan discapacidad intelectual

Aunque *KDM5C* es uno de los genes mutados con mayor frecuencia en la discapacidad intelectual ligada al cromosoma X, los mecanismos exactos que conducen al deterioro cognitivo siguen siendo desconocidos. **Violetta Karwacki-Neisius** y colegas de la *Division of Newborn Medicine and Epigenetics Program, Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School*, Boston, utilizaron células madre pluripotentes inducidas derivadas de pacientes humanos y ratones knockout-Kdm5c para realizar estudios celulares, transcriptómicos, de cromatina y de comportamiento. *KDM5C* se identifica como una salvaguarda para garantizar que el neurodesarrollo ocurra en una escala de tiempo adecuada, cuya interrupción conduce a la discapacidad intelectual. Específicamente, existe una ventana de desarrollo durante la cual *KDM5C* controla directamente la producción de WNT para regular la transición oportuna de las células progenitoras primarias a intermedias y, en consecuencia, la neurogénesis. El tratamiento con moduladores de señalización WNT en momentos específicos revela que solo una alteración transitoria de la vía de señalización WNT canónica es suficiente para rescatar los paisajes transcriptómicos y de cromatina en las células derivadas del paciente e inducir estos cambios en las células de tipo salvaje. En particular, la inhibición

de WNT durante este período de desarrollo también rescata los cambios de comportamiento de los ratones knockout *Kdm5c*. Por el contrario, una sola inyección de WNT3A en el cerebro de ratones embrionarios de tipo salvaje causa ansiedad y alteraciones de la memoria. Este trabajo identifica a KDM5C como un centinela crucial para el neurodesarrollo y arroja nueva luz sobre la discapacidad intelectual asociada a la mutación *KDM5C*.

Una gran cantidad de trastornos del neurodesarrollo, como la discapacidad intelectual (DI), el trastorno del espectro autista, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la parálisis cerebral, que afectan a uno de cada seis niños solo en los Estados Unidos, se han relacionado genéticamente con enzimas modificadoras de la cromatina y otros reguladores epigenéticos. La histona H3 lisina 4 dimetilo y trimetilo específica desmetilasa KDM5C es uno de esos reguladores epigenéticos cruciales. Las mutaciones en *KDM5C* están implicadas en la DI ligado al cromosoma X y en el trastorno del espectro autista. Por lo tanto, *KDM5C* proporciona un paradigma importante para estudiar las causas del desarrollo neurológico de la disfunción cognitiva. Los pacientes con mutaciones en *KDM5C* sufren de DI leve a grave que a menudo se acompaña de microcefalia, alteraciones del comportamiento y epilepsia. El modelo de ratón *Kdm5c* knockout (KO) recapitula muchas características clínicas observadas en pacientes humanos con mutaciones en *KDM5C*, incluyendo déficits de aprendizaje y memoria. Sin embargo, se desconoce cómo *KDM5C* dirige la diferenciación neuronal y qué puntos de tiempo de desarrollo se ven afectados por la pérdida de *KDM5C* y conducen a fenotipos de DI. Por lo tanto, los conocimientos sobre la función de *KDM5C* en el desarrollo del cerebro, especialmente en humanos, son necesarios y cruciales para comprender la patología de las enfermedades neuronales.

Karwacki-Neisius, V., Jang, A., Cukuroglu, E. et al. WNT signalling control by KDM5C during development affects cognition. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07067-y>.

Mecanismos de acción y resistencia en la terapia dirigida a la metilación de histonas con Valemetostat

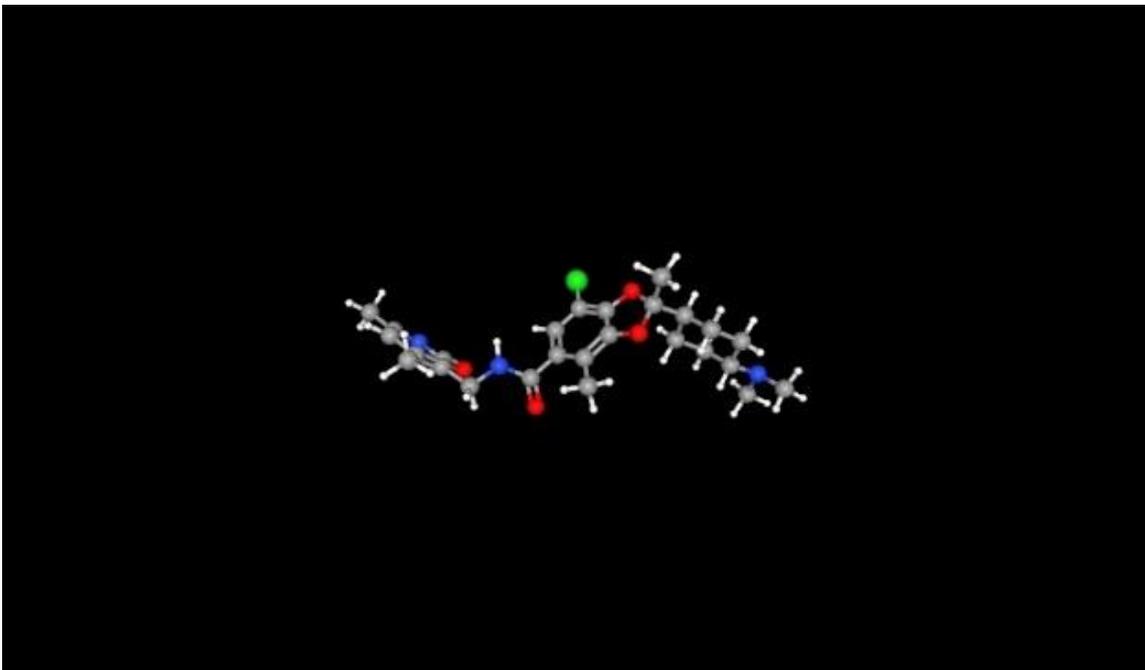
La inmensa mayoría de las diferentes formas de cáncer muestran alteraciones epigenéticas directa o indirectamente relacionadas con la desobediencia de los genes al control genómico, que justifica su multiplicación anárquica.

La intervención terapéutica sobre el epigenoma con fármacos específicos permite la rectificación de la expresión génica del cáncer. La hipermetilación de lisina en las histonas nucleares es uno de los muchos mecanismos epigenéticos que se encuentran alterados en el cáncer. Se ha demostrado la utilidad clínica de dirigirse a la trimetilación de lisina de la histona H3 (H3K27me3) como sello epigenético. Sin embargo, el mecanismo por el cual las terapias dirigidas a H3K27me3 ejercen sus efectos y la respuesta de las células tumorales siguen sin estar claros. **Makoto Yamagishi** y colegas del Laboratorio de Oncología Viral y Genómica de la Universidad de Tokio, en Japón, han demostrado la potencia y los mecanismos de acción y resistencia del inhibidor dual de EZH1-EZH2 valemetostat en ensayos clínicos de pacientes con leucemia/linfoma de células T adultas.

Valemetostat ((2R)-7-cloro-2-[4-(dimetilamino)ciclohexilo]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1H-piridina-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida) es un inhibidor selectivo disponible por vía oral de la histona lisina metiltransferasas potenciador de zeste homólogo 1 (EZH1) y 2 (EZH2), con potencial actividad antineoplásica. Tras la administración oral, el valemetostat inhibe selectivamente la actividad de las formas salvajes y mutadas de EZH1 y EZH2. La inhibición de EZH1/2 previene específicamente la metilación de la lisina 27 en la histona H3 (H3K27). Esta disminución en la metilación de histonas altera los patrones de expresión génica asociados con las vías del cáncer, mejora la transcripción de ciertos genes diana y da como resultado una disminución de la proliferación de células cancerosas que expresan EZH1/2. EZH1/2, enzimas de la clase histona lisina metiltransferasa (HMT) y subunidades catalíticas del complejo represivo polycomb 2 (PRC2), se

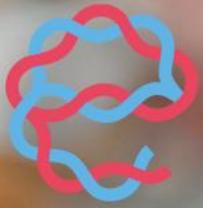
sobreexpresan o mutan en una variedad de células cancerosas y desempeñan un papel clave en la proliferación, progresión, autorrenovación y migración de células madre.

La administración de valemestostat redujo el tamaño tumoral y demostró una respuesta clínica duradera en linfomas agresivos con múltiples mutaciones genéticas. Los análisis integrativos de una sola célula mostraron que el valemestostat suprime la estructura de cromatina altamente condensada formada por H3K27me3 y neutraliza múltiples *loci* de genes, incluidos los genes supresores de tumores. Sin embargo, el tratamiento posterior a largo plazo se encuentra con la aparición de clones resistentes con cromatina agregada reconstruida que se asemejan mucho al estado anterior al tratamiento. Las mutaciones adquiridas en la interfase PRC2-compuesto dan lugar a la propagación de clones con un aumento de la expresión de H3K27me3. En pacientes libres de mutaciones en *PRC2*, la mutación en *TET2* o la expresión elevada de *DNMT3A* provoca una recondensación de cromatina similar a través de la metilación *de novo* del ADN en las regiones asociadas a H3K27me3. El equipo japonés identificó subpoblaciones con características metabólicas y de traducción génica distintas implicadas en la susceptibilidad primaria hasta la adquisición de las (epi)mutaciones hereditarias. Los fenómenos de resistencia a terapias anti-tumorales con agentes quimioterapéuticos convencionales y tratamientos epigenéticos es uno de los principales problemas que plantea el tratamiento del cáncer en más del 60-80% de las neoplasias más comunes.



Valemestostat ((2R)-7-cloro-2-[4-(dimetilamino)ciclohexilo]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1H-piridina-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida)

Yamagishi, M., Kuze, Y., Kobayashi, S. et al. Mechanisms of action and resistance in histone methylation-targeted therapy. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07103-x>.



euroespes
health



Seminario

Producción científica mundial sobre genómica de las enfermedades del sistema nervioso (Periodo 2013-2023)

Ramón Cacabelos

Catedrático de Medicina Genómica, Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, 15165-Bergondo, A Coruña, España. E-mail: rcacabelos@euroespes.com

La década 2013-2023 está siendo histórica en diversos aspectos científicos marcados por la pandemia COVID-19. Esta circunstancia patogénica masiva, que ha afectado a la población mundial, ha tenido un efecto devastador sobre la producción científica en todo el mundo, con repercusión en los tres principales problemas de salud que afectan al mundo entero: enfermedades cardiovasculares (25-30%), cáncer (20-25%) y trastornos cerebrales (10-15%), las cuales, globalmente, representan más del 65% de la morbilidad mundial (>80% en países desarrollados). Al mismo tiempo, en esta década ha sido espectacular la explosión de la genómica estructural y funcional, la epigenética, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, fundamentando los cimientos de una medicina de precisión (medicina genómica, medicina personalizada), con especial impacto en tres áreas médicas capitales: el conocimiento de la patogenia de las enfermedades; el diagnóstico molecular (biomarcadores predictivos, que facilitan un diagnóstico precoz, incluso en fases asintomáticas); y la farmacogenómica, que nos permite poder personalizar el tratamiento farmacológico para optimizar el nivel de eficacia de los medicamentos, minimizar efectos indeseables y reducir costes. El impacto de la genómica en la práctica médica se ha visto reflejado en el número de publicaciones aparecidas en esta década, aunque existe un monumental desfase entre el número de publicaciones generalistas sobre una patología determinada y el número de publicaciones referidas a la genómica de una enfermedad concreta.

Enfermedad Cardiovascular

Las principales patologías cardiovasculares (enfermedad coronaria, 200 millones; arteriopatías periféricas, 110 millones; ictus, 100 millones; fibrilación auricular, 60 millones), afectan a casi 500 millones de personas en el mundo, constituyendo la primera causa de muerte (alrededor de 18 millones de muertes/año), con un coste superior a los \$320 mil millones solo en USA (1-3).

Si analizamos el número de publicaciones referenciadas en la base de datos Pubmed del NCBI, comprobamos que el número de publicaciones generalistas creció un 3%/década (de 99765 en 2013 a 103575 en 2023, con un total de 931704 publicaciones/década). En cambio, el número de publicaciones sobre la genómica de los trastornos cardiovasculares creció un 58% (de 2577 en 2013 a 4076 en 2023, sobre un total de 32451 publicaciones/década).

Cáncer

Si nos fijamos en el cáncer, se estima que existen 18.1 millones de casos/año en el mundo (9.3 millones en hombres y 8.8 millones en mujeres). El cáncer de mama (12.5%) y el cáncer de pulmón (12.2%), seguidos del cáncer de colon (10.7%), son las formas de cáncer más frecuentes en el mundo. Solo en USA, el coste por cáncer asciende a más de \$210 mil millones/año (4,5).

El número de publicaciones generalistas sobre cáncer creció un 53% a nivel mundial (de 171754 publicaciones en 2013 a 264240 en 2023, sobre un total de 2055272 publicaciones/década). En paralelo, los trabajos realizados sobre la genómica del cáncer crecieron un 68% (de 15429 en 2013 a 26041 en 2023, sobre un total de 214055 publicaciones/década).

Neurociencias versus Genómica

En el periodo 2013-2023, dos de los campos de conocimiento que más se expandieron fueron las neurociencias y la genómica. Las publicaciones relacionadas con neurociencias crecieron un 168% (de 21011 en 2013 a 56425 en 2023, sobre un total de 418762 publicaciones/década) y las publicaciones sobre genómica crecieron un 31% (de 74481 a 97601, sobre un total de 838383 publicaciones/década).

Impacto COVID-19

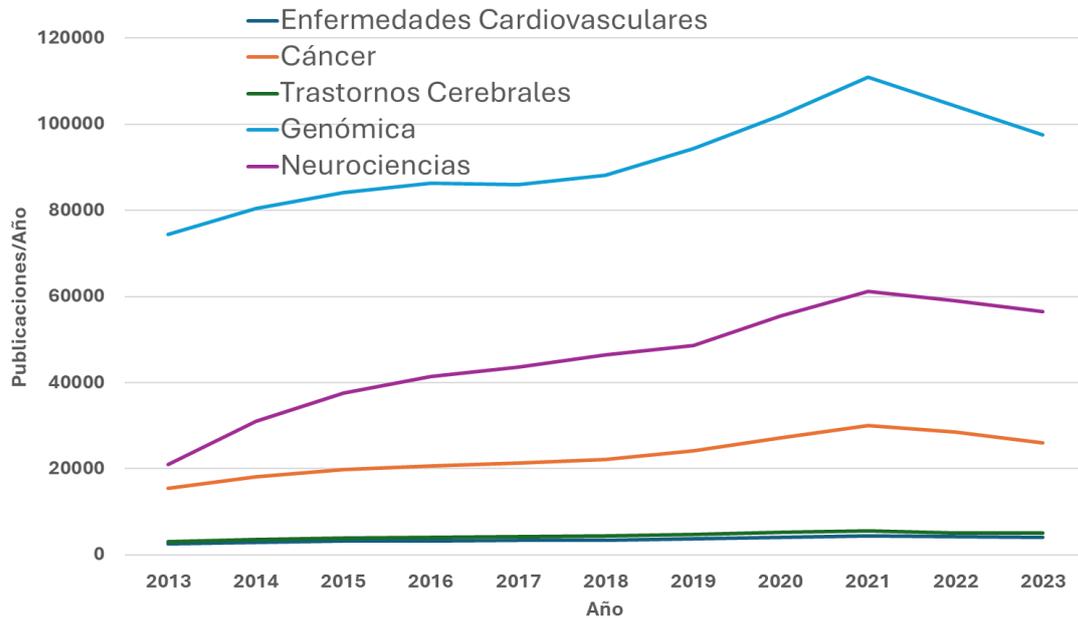
Con la irrupción de la pandemia COVID-19 y el consecuente paro general de la actividad científica mundial se produjo un descalabro sistémico en universidades, centros de investigación e industria farmacéutica. Se paralizaron multitud de proyectos; se cerraron laboratorios; y se desinvertió en ciencia; todo lo cual tuvo un impacto drástico en la producción científica mundial. En todas las áreas, sin excepción (corazón, cabeza, cáncer, neurociencias, genómica) se observa un crecimiento ininterrumpido de la producción científica hasta 2021, año en el que se publicaron los artículos presentados en el 2020; pero a partir de 2021 se produjo una caída generalizada de la producción científica del 17% en enfermedades cardiovasculares (de 124432 en 2021 a 103575 publicaciones en 2023), del 25% en cáncer (de 284850 en 2021 a 264240 en 2023), del 11% en enfermedades del sistema nervioso (de 87579 en 2021 a 78215 en 2023), del 5% en neurociencias (de 61158 en 2021 a 56425 en 2023), y del 7% en genómica (de 110981 en 2021 a 97601 en 2023)(Fig. 1). Esta caída promedio del 5-8% en todas las disciplinas ni siquiera pudo ser compensada por la eclosión de publicaciones sobre COVID aparecidas en 2020 (93909), 2021 (140786), 2022 (130189) y 2023 (88178), con un descenso del 8% entre 2021 y 2022 y una drástica reducción, del 38%, entre 2022 y 2023.

Conducta genuina de las enfermedades cerebrales

Las diversas enfermedades del sistema nervioso, a pesar de su pluralidad y heterogeneidad, comparten factores determinantes comunes. Más del 80% de la patología cerebral tiene un profundo componente familiar donde la disfunción genómica es clave para que se manifieste la enfermedad con un perfil fenotípico determinado. La convergencia de factores genómicos, cerebrovasculares y medioambientales es lo que va a caracterizar el fenotipo de cada proceso patogénico. Otro aspecto importante a considerar es que las encefalopatías del adulto y del anciano están destruyendo el cerebro décadas antes de dar síntomas; por ello es esencial, mediante el screening genómico y las huellas epigenéticas, identificar a la población a riesgo para intervenir preventivamente y retrasar su expresión o, en el mejor de los casos, evitar su manifestación clínica.

En términos epidemiológicos, en esta década ha habido unos 970 millones de personas que sufrieron algún tipo de trastorno mental, con depresión y ansiedad como patologías más prevalentes (6). El coste medio de la enfermedad mental en Europa se aproxima a los \$800 mil millones (7) y el coste de los más de 50 millones de norteamericanos (21.8% de la población) que sufren algún problema cerebral suponen un coste de \$1500 mil millones (8).

**Producción científica relacionada con trastornos cerebrales, cáncer, enfermedades cardiovasculares, genómica y neurociencias
(Periodo 2013-2023)**



La incidencia global de enfermedades neurológicas se establece en 10259.50 por 100000 habitantes, con un claro incremento de las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), epilepsia, cefalea y trastorno bipolar desde 1990 hasta 2019. Por regiones, América del Norte y Europa son las zonas donde más han aumentado los trastornos cerebrales (9,10).

En esta década, los trastornos neurológicos han sido la primera causa de discapacidad y la segunda causa de muerte. Las principales causas de discapacidad fueron el ictus (42%), la migraña (16%), la demencia (10%) y la meningitis (116%)(10).

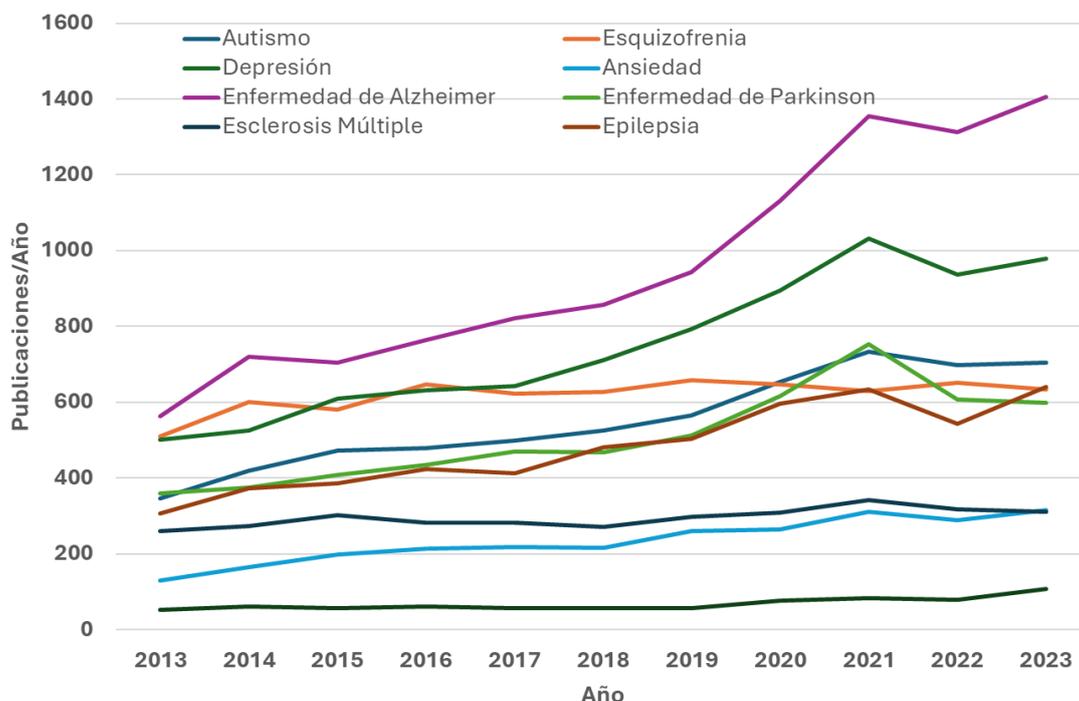
La migraña es una de las dolencias más comunes en el mundo, con alta prevalencia en Europa y baja prevalencia en África. La prevalencia media de migraña en el mundo es del 15%, con un incremento del casi el 2% desde 1990 a 2020, hasta un total de 1.1 mil millones de casos/año (de 8277 a 22400 casos por 100000 habitantes) y una carga económica superior a los \$11000 paciente/año en USA (11-14).

Unos 6.7 millones de americanos sufren demencia en la actualidad; y se estima que esta cifra pueda elevarse a 13.8 millones en 2060 si no aparece ninguna fórmula de tratamiento o prevención eficaz en los próximos años. En el mundo podría haber en estos momentos más de 70 millones de afectados, convirtiéndose la enfermedad de Alzheimer en la quinta causa de muerte. En los últimos 25 años, los casos de muerte por Alzheimer se incrementaron en un 145%. El coste total por demencia en mayores de 65 años está en \$345 mil millones en USA (15,16).

El costo de la demencia supera los \$800 mil millones en el mundo (>1% del PIB), con un costo promedio por paciente/año que fluctúa entre \$30000 y \$60000, dependiendo del país, el estatus social, la calidad de la atención médica y la etapa de la enfermedad. Aproximadamente, el 20% de los costes directos están asociados al tratamiento farmacológico, con escaso coste-efectividad. La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de demencia (50-60%), seguida de la demencia vascular (30-40%), otras formas de demencia (10-15%) y la demencia mixta, que es la forma más prevalente de demencia (>70%) en pacientes mayores de 75 años (17).

Se estima que a nivel mundial hay unos 280 millones (3.8%) de personas que padecen depresión (5% de adultos y 5.7% de mayores de 65 años), con un 34% de casos que reportan síntomas de depresión (18).

Producción científica en Genómica de Trastornos del Sistema Nervioso Central (Periodo 2013-2023)



A pesar de estas cifras escalofriantes entorno a las principales enfermedades del cerebro, la producción científica mundial es muy irregular. Las tres patologías mejor estudiadas y con mayor inversión farmacéutica son la depresión, con 275681 publicaciones/década y un crecimiento del 71% (232266 estudios generalistas en 2013 y 39993 en 2023); la ansiedad, con 180492 publicaciones/década y aumento del 112% del 2013 (13267) al 2023 (28950); y la enfermedad de Alzheimer, con 113227 publicaciones/década y un aumento del 94% desde 2013 (8773) a 2023 (17057). A continuación se encuentran la enfermedad de Parkinson, con 74213 publicaciones/década (un incremento del 64% de 2013 (6081) a 2023 (10024)); la epilepsia (71148 publicaciones /década), con un incremento del 40% de 2013 (6412) a 2023 (9066); la esquizofrenia (57483 publicaciones/década), sin aumento (0.1%) de 2013 (6581) a 2023 (6636); la esclerosis múltiple (52315 publicaciones/década), con un incremento del 35% de 2013 (4757) a 2023 (6468); el autismo (50109 publicaciones/década), con un aumento del 113% de 2013 (3524) a 2023 (7527); y la migraña (19785 publicaciones/década), con un incremento del 35% de 2013 (1780) a 2023 (2731).

Si nos fijamos en las publicaciones relacionadas con la genómica de las enfermedades cerebrales (Fig. 2), la cantidad y naturaleza de las publicaciones es más irregular y heterogénea. En este caso, la enfermedad de Alzheimer contabiliza el mayor número de publicaciones por década (8995), con un incremento del 149% desde 2013 (563) a 2023 (1405). Al Alzheimer le sigue la depresión, con 6723 publicaciones/década y un incremento del 95% de 2013 (501) a 2023 (979); el autismo (6901 publicaciones/década), con un incremento del 102% (de 347 en 2013 a 704 en 2023); la esquizofrenia (5309 publicaciones/década), con un incremento del 24% (de 509 en 2013 a 634 en 2023); la enfermedad de Parkinson (4637 publicaciones/década), con un incremento del 66% (359 en 2013 a 599 en 2023); la epilepsia (4383 publicaciones/década), con un incremento del 109% (de 306 en 2013

a 640 en 2023); la esclerosis múltiple (2646 publicaciones/década), con un incremento del 18% (de 261 en 2013 a 3110 en 2023); la ansiedad (2080 publicaciones/década), con un incremento del 125% (de 140 en 2013 a 315 en 2023); y la migraña (1133 publicaciones década (de 52 en 2013 a 107 en 2023)).

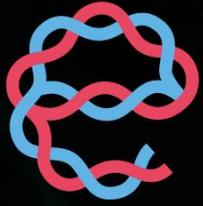
El posible efecto COVID-19 sobre la producción científica relacionada con la genómica de las enfermedades cerebrales entre 2021 y 2023 también fue desigual en cada enfermedad. La producción científica cayó en autismo (4%), depresión (6%), Parkinson (19%) y esclerosis múltiple (10%); y subió en esquizofrenia (0.3%), ansiedad (1%), Alzheimer (3%), migraña (28%) y epilepsia (1%). De acuerdo a estos datos, el efecto COVID-19 influyó más en el número de publicaciones generalistas que en las relacionadas con la genómica.

Desde un punto de vista estrictamente científico, en términos de calidad, la genómica contribuyó enormemente a un mejor conocimiento de la etiopatogenia de las enfermedades del sistema nervioso (19-32), al descubrimiento de biomarcadores diagnósticos (33-35) y a acelerar la implantación de nuevos protocolos de farmacogenómica, tanto para el uso de fármacos comunes como para el desarrollo de nuevos medicamentos (17,36,37).

Referencias

1. British Heart Foundation. Available online: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.bhf.org.uk/-/media/files/for-professionals/research/heart-statistics/bhf-cvd-statistics-global-factsheet.pdf.
2. World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/>.
3. Birger, M; Kaldjian, A.S.; Roth, G.A.; Moran, A.E.; Dieleman, J.L.; Bellows, B.K. Spending on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in the United States: 1996 to 2016. *Circulation*. **2021**, *144*, 271-282.
4. Worldwide Cancer Data. Available online: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>.
5. Mariotto, A.B.; Enewold, L.; Zhao, J.X.; Zeruto, C.A.; Yabroff, K.R. Medical Care Costs Associated with Cancer Survivorship in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. **2020**, *29*, 1304-1132.
6. World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/health-topics/mental-health>).
7. Olesen, J.; Gustavsson, A.; Svensson, M.; Wittchen, H.U.; Jönsson, B.; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur. J. Neurol*. **2012**, *19*,155-162.
8. Information Technology & Innovation Foundation. Available online: <https://itif.org/publications/2016/07/11/brain-disorders-and-diseases-cost-us-economy-15-trillion-underscoring-scale/>
9. Huang, Y.; Li, Y.; Pan, H.; Han, L. Global, regional, and national burden of neurological disorders in 204 countries and territories worldwide. *J. Glob. Health*. **2023**, *13*, 04160.
10. Feigin, V.L.; Nichols, E.; Alam, T.; Bannick, M.S.; Beghi, E.; Blake, N.; Culpepper, W.J.; Dorsey, E.R.; Elbaz, A.; Ellenbogen, R.G.; et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol*. **2019**, *18*, 459–480.
11. Safiri, S.; Pourfathi, H.; Eagan, A.; Mansournia, M.A.; Khodayari, M.T.; Sullman, M.J.M.; Kaufmann, J.; Collins, G.; Dai, H.; Bragazzi, N.L.; et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. **2022**, *163*, e293–309.
12. Steiner, T.J.; Stovner, L.J. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat. Rev. Neurol*. **2023**, *19*, 109–117.
13. Bonafede, M.; Sapsa, S.; Shah, N.; Tepper, S.; Cappell, K.; Desai, P. Direct and indirect healthcare resource utilization and costs among migraine patients in the United States. *Headache J. Head Face Pain*. **2018**, *58*, 700–714.

14. Amiri, P.; Kazeminasab, S.; Nejadghaderi, S.A.; Mohammadinasab, R.; Pourfathi, H.; Araj-Khodaei, M.; Sullman, M.J.M.; Kolahi, A.A.; Safiri, S. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol.* **2022**, *12*, 800605.
15. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* **2023**, *19*,1598-1695.
16. Wong, W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *Am. J. Manag. Care.* **2020**, *26*, S177-S183.
17. Cacabelos, R.; Naidoo, V.; Martínez-Iglesias, O.; Corzo, L.; Cacabelos, N.; Pego, R.; Carril, J.C. 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, 2022; Volume 2547, pp. 275-287.
18. Shorey, S.; Ng, E.D.; Wong, C.H.J. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Psychol.* **2022**, *61*, 287-305.
19. Wray, N.R.; Ripke, S.; Mattheisen, M.; Trzaskowski, M.; Byrne, E.M.; Abdellaoui A.; Adams, M.J.; Agerbo, E.; Air, T.M.; Andlauer, T.M.F.; et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat. Genet.* **2018**, *50*, 668-681.
20. Koskinen, M.K.; Hovatta, I. Genetic insights into the neurobiology of anxiety. *Trends Neurosci.* **2023**, *46*, 318-331.
21. Horgusluoglu, E.; Neff, R.; Song, W.M.; Wang, M.; Wang, Q.; Arnold, M.; Krumsiek, J.; Galindo-Prieto, B.; Ming, C.; Nho, K.; et al. Integrative metabolomics-genomics approach reveals key metabolic pathways and regulators of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* **2022**, *18*, 1260-1278.
22. Kamboh, M.I. Genomics and Functional Genomics of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics.* **2022**, *19*, 152-172.
23. Nalls, M.A.; Blauwendraat, C.; Vallerga, C.L.; Heilbron, K.; Bandres-Ciga, S.; Chang, D.; Tan, M.; Kia, D.A.; Noyce, A.J.; et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 1091-1102.
24. Ye, H.; Robak, L.A.; Yu, M.; Cykowski, M.; Shulman, J.M. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annu. Rev. Pathol.* **2023**, *18*, 95-121.
25. Kim, W.; Patsopoulos, N.A. Genetics and functional genomics of multiple sclerosis. *Semin. Immunopathol.* **2022**, *44*, 63-79.
26. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science.* **2019**, *365*, eaav7188.
27. Trubetsky, V.; Pardiñas, A.F.; Qi, T.; Panagiotaropoulou, G.; Awasthi, S.; Bigdeli, T.B.; Bryois, J.; Chen, C.Y.; Dennison, C.A.; Hall, L.S.; et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature.* **2022**, *604*, 502-508.
28. Charles, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.* **2018**, *17*, 174-182.
29. Grangeon, L.; Lange, K.S.; Waliszewska-Prosół, M.; Onan, D.; Marschollek, K.; Wiels, W.; Mikulenska, P.; Farham, F.; Gollion, C.; Ducros, A.; et al. Genetics of migraine: where are we now? *J. Headache Pain.* **2023**, *24*, 12.
30. Ruggiero, S.M.; Xian, J.; Helbig, I. The current landscape of epilepsy genetics: where are we, and where are we going? *Curr. Opin. Neurol.* **2023**, *36*, 86-94.
31. Vorstman, J.A.S.; Parr, J.R.; Moreno-De-Luca, D.; Anney, R.J.L.; Nurnberger, J.I. Jr.; Hallmayer, J.F. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat. Rev. Genet.* **2017**, *18*, 362-376.
32. Trost, B.; Thiruvahindrapuram, B.; Chan, A.J.S.; Engchuan, W.; Higginbotham, E.J.; Howe, J.L.; Loureiro, L.O.; Reuter, M.S.; Roshandel, D.; Whitney, J.; et al. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell.* **2022**, *185*, 4409-4427.
33. Qureshi, I.A.; Mehler, M.F. Developing epigenetic diagnostics and therapeutics for brain disorders. *Trends Mol. Med.* **2013**, *19*, 732-741.
34. Aerqin, Q.; Wang, Z.T.; Wu, K.M.; He, X.Y.; Dong, Q.; Yu, J.T. Omics-based biomarkers discovery for Alzheimer's disease. *Cell Mol. Life Sci.* **2022**, *79*, 585.
35. Morris-Blanco, K.C.; Chokkalla, A.K.; Arruri, V.; Jeong, S.; Probelsky, S.M.; Vemuganti, R. Epigenetic mechanisms and potential therapeutic targets in stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2022**, *42*, 2000-2016.
36. Cacabelos, R.; Editor. *Pharmacopigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, UK, 2019.
37. Cacabelos, R.; Editor. *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. EuroEspes Publishing, Coruña, Spain, 2012.



euroesperes
health



Voces

Niños sin cigüeña. Miguel Nieto

Hace tiempo que los niños no vienen de París. Eso pasaba mucho antes, cuando los niños venían necesariamente de lejos, del otro lado de Los Pirineos, unas cumbres que sólo podían salvar aves mitológicas que ensartaban sus nidos en los campanarios, cigüeñas que los depositaban en casas calentadas con el fuego de una chimenea en la que la familia hacía hogar. Mucha familia. Numerosa, que daban un carné. Los niños eran una bendición caída del cielo y por eso se bendecían en las iglesias donde se rezaba al cielo bajo el que anidaban las cigüeñas, que los habían traído en un pañal gigante, como las sábanas que las madres tendían a la solana. A cielo abierto. Tener niños era cosa difícil. Algunos morían antes de aterrizar en unas cunas de tablas con vocación de balancines de feria. Otros no superaban la cuna y el señor se los llevaba a los cielos. En ese tránsito celeste ya no pintaban nada las cigüeñas cuyas crías también caían a la tierra, en la que con suerte las rapiñaba algún zorro.

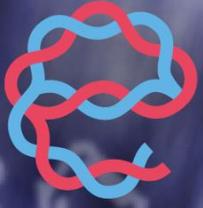
Que llegaran niños era una fiesta. Sobre todo si se tenían chorizos para rellenar el pan que traían bajo el brazo. Panes a la fuerza pequeños, porque los niños de antaño andaban escasos de sobaco, como sus padres de chacinas. Por eso había que encargarse de muchos niños, no se sabía si para que trajeran más panes bajo el brazo o más brazos para ganarse el pan. Los niños, hace no tantos años, eran bendición de Dios y se criaban como dios mandaba. Y la tierra estaba poblada de niños que soñaban con piruletas, canicas y muñecas de trapo.

Hace tiempo que ya no vienen niños como antes, cuando se hablaba de partos con matrona y no de índices de natalidad. Y eso que París queda más cerca y que hemos jubilado a las cigüeñas, que ya no emigran sino que se quedan en nuestra tierra porque es buena para criar. Montan sus nidos, cada vez más opulentos, en torres de la luz porque cada vez hay menos campanarios en las iglesias. Paradojas. Como que cada vez tengamos menos niños aunque haya más casas. O como que el chorizo nos preocupe por el colesterol, y que tengamos pan a la carta.

Nacen menos niños que en los tiempos del hambre de pan negro. Dicen los que de esto saben —que ya no bendicen, sino que bareman— que no sólo nacen menos sino que las madres los tienen mayores; lo que no quiere decir que los bebés salgan viejos sino que los viejos vivimos cada vez más... entre más viejos. Las cigüeñas pródigas ya son leyenda y ahora nos miran de soslayo, como diciendo: "Allá os las apañéis!". Pero a lo que se ve, no nos las apañamos. Ni yendo de luna de miel a París, una ciudad en la que más que pan ya comen baguettes.

Una cigüeña compasiva, cuando ojeaba gráficas en el periódico, me ha dicho que eso que llamamos índice de natalidad igual tiene fácil solución. Que todo es ponerse a la tarea. No sólo a la consabida. Me ha dicho que para criar hace falta un nido, una casa, y que nuestras crías cuando llegan a adultas no es que no se vayan del nido paterno —¡Que así como van a criar!— sino que no pueden tener el suyo. Y que sin hogar ¿Cómo van a venir niños al mundo? Tampoco sin trabajo, porque a los niños hay que criarlos, y el pan hay que pagarlo, y —me juró— nunca trajeron un solo niño con uno debajo del brazo. Una mentira tan gorda como que la paloma sea símbolo de una paz que —enfaticó— no paramos de joder. Y que así, no hay manera. No se ponen huevos con campanas tañendo a guerra.

Bueno, eso me dijo, y que visto lo que ve, igual "no queremos perpetuarnos como especie". Vivirían más tranquilas pero me dice la cigüeña, que si hay que arrimar el ala, se ponen a traer niños desde París, o desde donde haga falta. Que prefieren un mundo con más niños que lleno de viejos. Porque los abuelos de ahora tienen pan, pero sólo le echan migajas a las palomas.



euroespes
health



Publicaciones Científicas

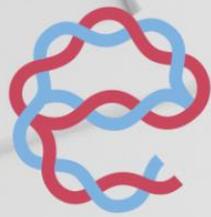
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Médica*. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- 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;82(5):695-706.
- 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; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for PharmacoEpiGenetics. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- 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, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- 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.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 17: 3.
<https://doi.org/10.2174/187569211701200324173840>
- Cacabelos R. (2020). Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3059.
<https://doi.org/10.3390/ijms21093059>
- Cacabelos R. (Editor), *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoepigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 609-709.
- Cacabelos R. Informe de la Ponencia de Estudio sobre Genómica. Senado del Reino de España, 2019.
- Cacabelos R. Pathoepigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoepigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; xv-xvii.
- Cacabelos R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in human diseases. *J Transl Genet Genom* 2021;5: 133-135.

- Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery? *Expert Opin Drug Discov.* 2022; 17(4):309-323.
- Carrera I, Cacabelos R. Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(3):295-306. doi: 10.2174 / 1570159X17666181127125704.
- Carrera I, Corzo L, Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos R. Neuroprotective Effect of Nosustrophine in a 3xTg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(9):1306. <https://doi.org/10.3390/ph16091306>
- Carrera I, Corzo L, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. *Int J Med Sci.* 2023;20(3):292-306. Published 2023 Jan 22. doi:10.7150/ijms.80727
- Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Carrera, I., Martínez, O., Rodríguez, S., Alejo, R., & Cacabelos, R. (2020). Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3), 747. <https://doi.org/10.3390/nu12030747>
- Guerra J, Cacabelos R. Genomics of speech and language disorders. *J Transl Genet Genom* 2019; 3:9. DOI: 10.20517/jtgg.2018.03.
- Guerra J, Cacabelos R. Pharmacoeigenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquin Guerra, Juan Carlos Carril, Margarita Alcaraz, Marcos Santiago, Lola Corzo and Ramon Cacabelos, "Genomics and Pharmacogenomics of Rhinosinusitis", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 114. <https://doi.org/10.2174/1875692117999200801024849>
- Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019; 56:175-185. 2017 Nov 24. pii: S1044-579X(17)30255-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012
- Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. 2020. Epigenetic treatment of Neurodegenerative Disorders. In *Histone Modifications in Therapy*, Vol. 2. Elsevier (pp. 311-335) Chapter 12
- Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life.* 2022; 12: 97.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COP55 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology.* 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel).* 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel).* 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 Translational Epigenetics Series. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodríguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtreMoline Treatment Regulates DNA Methylation in Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and Pharmacogenetic Studies", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 159. <https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



Sta Marta de Babío, Bergondo 15165 - A Coruña, Spain

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica
☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine
☎ (+34) 981 780 511



www.euroespes.com
info@euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

*Tome los **medicamentos** adecuados
en la dosis correcta*

www.mylogygenomics.com
www.euroespes.com info@euroespes.com
(+34) 981 780 505



“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. Vinograd Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

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

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com