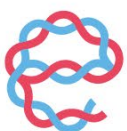


euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 38 - Mayo 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 Mayo

Dar Sentido a la Vida (I)

Brevialia

La Salud en el Mundo
Campaña antitabaco
¿Por qué nos perdemos? Mapas cerebrales de orientación espacial: Genética, entrenamiento y GPS
Nuevo Fármaco ARNm (mRNA-3927) contra la Acidemia Propiónica
Dudas sobre Neurogénesis en cerebros de adultos
Reconstrucción conectómica del cerebro
El silenciamiento de un gen puede alterar el desarrollo embrionario y causar teratogénesis
Cambios en el ADN esenciales para la Memoria
La actividad neuronal acoplada controla la memoria de trabajo en humanos
Un código cerebral para aprendizaje de amenazas sociales
El primer trasplante de hígado de cerdo aguantó 10 días en un ser humano
Deucravacitinib (Sotyktu®): nuevo tratamiento para la psoriasis
¿Cómo rejuvenecer un sistema inmune envejecido?
El embarazo adelanta la edad biológica y parir la retrasa
Diferencias sexuales orquestadas por andrógenos a resolución celular
El uso de plaguicidas afecta negativamente a los abejorros en los paisajes europeos
El Estado de Utah desafía la autoridad de la FDA y permite el tratamiento con células madre placentarias no reguladas
Uso de la Inteligencia Artificial para acelerar los Ensayos Clínicos
La Inteligencia Artificial está mejorando las predicciones meteorológicas
¿Puede corromperse o corromper la Inteligencia Artificial?
Creciente dimisión en masa de Editores de Revistas Científicas
El cambio climático contra las abejas

Enfermedad de Alzheimer

Repensando el valor del tiempo en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con anticuerpos anti-amiloide
Cambios en biomarcadores durante los 20 años anteriores a la manifestación clínica de enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

El fármaco antidiabético lixisenatida enlentece el curso de la enfermedad de Parkinson
Patología de la enfermedad de Parkinson en la enfermedad inflamatoria intestinal
Monos genéticamente modificados prometen información sobre las primeras etapas del Parkinson

Esclerosis Múltiple

Endofenotipos de esclerosis múltiple
Objetivos farmacológicos para la esclerosis múltiple identificados mediante análisis de aleatorización mendeliana

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Esclerosis lateral amiotrófica: traducir los descubrimientos genéticos en opciones terapéuticas
El exposoma de la esclerosis lateral amiotrófica

Esquizofrenia

Síntomas negativos en la esquizofrenia

Depresión

Asociación de hipogonadismo con depresión

Ansiedad

El miedo es esencial para la supervivencia

Salud mental

Salud Mental y Cambio Climático: Ecoansiedad o Solastalgia

Trastornos de adicción

Las drogas de abuso secuestran una vía mesolímbica que procesa la necesidad homeostática

Trastornos Cerebrovasculares

Oxigenación de bolsas hipóxicas en la corteza cerebral

Migraña

Potenciales Tratamientos antipatogénicos de Migraña

Epilepsia

Microbiota intestinal en un modelo de epilepsia adquirida

Discapacidad intelectual

La mala salud mental de los pacientes con discapacidad

Cáncer

Cáncer de Mama: *The Lancet Breast Cancer Commission*

Mecanismos de acción de las Vacunas Anti-Cáncer

La Inteligencia Artificial puede identificar el tumor primario en cánceres metastásicos

El bloqueo de la síntesis de lípidos induce daño en el ADN en el cáncer de próstata y aumenta la muerte celular causada por la inhibición de PARP

Enfermedades Cardiovasculares

Efectos de diferentes intervenciones dietéticas sobre la presión arterial

Manejo de las Valvulopatías cardíacas

Reductor del seno coronario para el tratamiento de la angina refractaria (ORBITA-COSMIC)

Enfermedades Metabólicas

Las variantes genéticas de riesgo conducen al desarrollo de la diabetes tipo 2 a través de diferentes vías

¿Qué pasa cuando suspendes el tratamiento anti-obesidad?

Las células de Kupffer dictan las respuestas hepáticas a la dislipemia aterogénica

Las pirimidinas mantienen la oxidación del piruvato mitocondrial para apoyar la lipogénesis *de novo*

Enfermedades Infecciosas

El bloqueo de muerte celular con UH15-38 limita el daño pulmonar y la inflamación de la influenza

Brote de gripe aviar en vacas

Las bacterias encontradas en las tripas de los mosquitos podrían ayudar a los científicos a combatir el dengue y el Zika

Interferón- γ y enfermedades infecciosas

Vacunas para controlar la tuberculosis en el ganado

Un antiviral contra el Ébola: la administración oral de obeldesivir protege a los primates no humanos contra el virus del Ébola de Sudán

La industria de pruebas de microbiomas necesita más regulación

Genómica

La longitud de los telómeros humanos es específica del extremo de los cromosomas y se conserva en todos los individuos

Causa genética en la preferencia de pareja masculina

Ingeniería de cromosomas artificiales

Determinación Sexual

Preferencias Sexuales

La belleza del spliceosoma

Farmacogenómica

Farmacogenética del dolor pediátrico y eventos adversos con ibuprofeno y oxicodona

Un panel farmacogenético de 12 genes para prevenir reacciones adversas a medicamentos

Impacto de la evidencia genética en el desarrollo de fármacos clínicamente eficaces

Estructura y función del transportador ABCB19 de Arabidopsis en la exportación de brasinoesteroides

Terapia génica para la degeneración macular neovascular relacionada con la edad mediante administración subretiniana de RGX-314

Epigenética

ARN nucleares de vida excepcionalmente larga

Enfoques modernos para la fabricación de oligonucleótidos terapéuticos

Seminario

Optimizar la Eficacia Terapéutica y Minimizar las Reacciones Adversas a Fármacos (I). Ramón Cacabelos

Voces

El cirio desolado. Miguel Nieto

Publicaciones Científicas

Sección Promocional



euroespes
health



Editorial

Dar Sentido a la Vida (I)

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 *Antígona*, **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



Brevialia

La Salud en el Mundo

La presentación de informes detallados, integrales y oportunos sobre la salud de la población por causas subyacentes de discapacidad y muerte prematura es crucial para comprender y responder a patrones complejos de carga de enfermedades y lesiones a lo largo del tiempo y en todos los grupos de edad, sexos y lugares. La disponibilidad de estimaciones de la carga de morbilidad puede promover intervenciones basadas en evidencia que permitan a los investigadores de salud pública, formuladores de políticas y otros profesionales implementar estrategias que puedan mitigar las enfermedades. También puede facilitar un seguimiento más riguroso del progreso hacia las metas de salud nacionales e internacionales, como los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Durante tres décadas, el Estudio sobre la carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) ha satisfecho esa necesidad. Una red global de colaboradores contribuyó a la producción del GBD 2021, proporcionando, revisando y analizando todos los datos disponibles. Las estimaciones del GBD se actualizan periódicamente con datos adicionales y métodos analíticos refinados. El GBD 2021 presenta, por primera vez, estimaciones de pérdida de salud debido a la pandemia de COVID-19.

El análisis de la carga de enfermedades y lesiones del GBD 2021 estimó los años vividos con discapacidad (YLD), los años de vida perdidos (YLL), los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y la esperanza de vida saludable (HALE) para 371 enfermedades y lesiones utilizando 100 983 fuentes de datos. Los datos se extrajeron de sistemas de registro civil, autopsias verbales, censos, encuestas de hogares, registros de enfermedades específicas, datos de contacto de los servicios de salud y otras fuentes. Los AVD se calcularon multiplicando la prevalencia de secuelas específica de causa, edad, sexo, ubicación y año por sus respectivas ponderaciones de discapacidad, para cada enfermedad y lesión. Los AVP se calcularon multiplicando las muertes específicas por causa, edad, sexo, ubicación y año por la esperanza de vida estándar a la edad en que ocurrió la muerte. Los AVAD se calcularon sumando los AVD y los AVP. Las estimaciones de HALE se produjeron utilizando AVD per cápita y tasas de mortalidad específicas por edad por ubicación, edad, sexo, año y causa. Se generaron intervalos de incertidumbre (UI) del 95% para todas las estimaciones finales como valores de los percentiles 2.5 y 97.5 de 500 sorteos. La incertidumbre se propagó en cada paso del proceso de estimación. Los recuentos y las tasas estandarizadas por edad se calcularon a nivel mundial, para siete superregiones, 21 regiones, 204 países y territorios (incluidos 21 países con ubicaciones subnacionales) y 811 ubicaciones subnacionales, de 1990 a 2021. *The Lancet* presenta datos de 2010 a 2021, resaltando las tendencias en la carga de morbilidad durante la última década y durante los primeros dos años de la pandemia de COVID-19.

Los AVAD globales aumentaron de 2.63 mil millones (95% UI 2.44–2.85) en 2010 a 2.88 mil millones (2.64–3.15) en 2021 por todas las causas combinadas. Gran parte de este aumento en el número de AVAD se debió al crecimiento y envejecimiento de la población, como lo indica una disminución en las tasas globales de AVAD por todas las causas estandarizadas por edad del 14.2% (95% UI 10.7–17.3) entre 2010 y 2019. Sin embargo, cabe destacar que esta disminución de las tasas se revirtió durante los dos primeros años de la pandemia de COVID-19, con aumentos en las tasas mundiales de AVAD por todas las causas estandarizadas por edad desde 2019 del 4.1 % (1.8–6.3) en 2020 y 7.2% (4.7–10.0) en 2021. En 2021, COVID-19 fue la principal causa de AVAD a nivel mundial (212.0 millones [198.0–234.5] AVAD), seguida de la cardiopatía isquémica (188.3 millones [176.7–198.3]), los trastornos neonatales (186.3 millones [162.3–214.9]) y los accidentes cerebrovasculares (160.4 millones [148.0–171.7]). Sin embargo, se observaron avances notables en materia de salud entre otras principales enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales (CMNN). A nivel mundial, entre 2010 y 2021, las tasas de AVAD estandarizadas por edad para el VIH/SIDA disminuyeron un 47.8% (43.3–51.7) y las de enfermedades diarreicas disminuyeron un 47.0% (39.9–52.9). Las enfermedades no transmisibles contribuyeron con 1.73 mil millones (95% UI 1.54–1.94) AVAD en 2021, con una disminución en las tasas de AVAD estandarizadas por edad desde 2010 del 6.4% (95% UI 3.5–9.5). Entre 2010 y 2021, entre las 25 causas principales de nivel 3, las tasas de AVAD estandarizadas por edad aumentaron más sustancialmente en el caso de los trastornos de ansiedad (16.7% [14.0–19.8]),

los trastornos depresivos (16.4% [11. 9–21.3]) y diabetes (14.0% [10.0–17.4]). Las tasas de AVAD estandarizadas por edad debidas a lesiones disminuyeron a nivel mundial un 24.0% (20.7–27.2) entre 2010 y 2021, aunque las mejoras no fueron uniformes entre lugares, edades y sexos. A nivel mundial, el HALE al nacer mejoró ligeramente, de 61.3 años (58.6–63.6) en 2010 a 62.2 años (59.4–64.7) en 2021. Sin embargo, a pesar de este aumento general, el HALE disminuyó en un 2.2% (1.6–2.9) entre 2019 y 2021.

Poner la pandemia de COVID-19 en el contexto de una lista mutuamente excluyente y colectivamente exhaustiva de causas de pérdida de salud es crucial para comprender su impacto y garantizar que la financiación y las políticas de salud aborden las necesidades tanto a nivel local como global mediante métodos rentables y basados en evidencia. Una transición epidemiológica global sigue en marcha. Estos hallazgos sugieren que priorizar las políticas de prevención y tratamiento de enfermedades no transmisibles, así como fortalecer los sistemas de salud, sigue siendo de crucial importancia. El progreso en la reducción de la carga de enfermedades del CMNN no debe detenerse; aunque las tendencias globales están mejorando, la carga de enfermedades del CMNN sigue siendo inaceptablemente alta. Las intervenciones basadas en evidencia ayudarán a salvar las vidas de niños pequeños y de madres y mejorarán la salud general y las condiciones económicas de las sociedades de todo el mundo. Los gobiernos y las organizaciones multilaterales deberían priorizar la planificación de la preparación para una pandemia junto con los esfuerzos para reducir la carga de enfermedades y lesiones que ejercerán presión sobre los recursos en las próximas décadas.

Las estimaciones exhaustivas de la carga mundial de morbilidad desempeñan un papel crucial a la hora de mejorar la comprensión del impacto de las enfermedades y lesiones en la salud de la población y evaluar el progreso hacia los objetivos sanitarios internacionales. Desde principios de la década de 1990, el Estudio sobre la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD, por sus siglas en inglés) ha producido de manera sistemática y exhaustiva estimaciones de la salud global y la pérdida de salud en grupos de edad, ubicaciones y sexos estratificados. En 2020, la pandemia de COVID-19 cambió las prioridades de salud global para controlar la transmisión del SARS-CoV-2 y responder a las demandas adicionales sobre los servicios de salud. Desde entonces, la COVID-19 ha pasado de ser una nueva amenaza que requiere una respuesta de emergencia a una enfermedad infecciosa con la que las poblaciones deben vivir y gestionar. En este contexto, el análisis sistemático y actualizado de la carga de morbilidad por causa, edad, sexo, ubicación y año asume una función aún más importante. Los resultados generados por tales análisis proporcionan la base de evidencia sobre la cual se puede comprender mejor la aparición de COVID-19, así como la alteración del panorama de la carga de morbilidad que se produjo en 2020 y 2021 después de que el nuevo coronavirus circulara ampliamente.

El Estudio de carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2021 es un estudio integral de la pérdida de salud global. El GBD 2021 proporciona información actualizada sobre la distribución y la carga de enfermedades y lesiones en función del tiempo, la edad, el sexo, la ubicación y el grupo sociodemográfico. El GBD cuantifica la carga utilizando años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), una métrica introducida en el Informe sobre el Desarrollo Mundial de 1993 del Banco Mundial y adoptada desde entonces como una medida clave de la carga de enfermedad por la OMS, las Naciones Unidas, el Banco Mundial y agencias gubernamentales de todo el mundo. El ciclo anterior de GBD, GBD 2019, estimó la prevalencia, incidencia y carga como años vividos con discapacidad, años de vida perdidos por mortalidad prematura, AVAD y esperanza de vida saludable para 369 enfermedades y lesiones en 204 países y territorios, de 1990 a 2019, por grupos de edad y por sexo. Si bien otros grupos han informado sobre los AVAD y otras métricas de salud de la población en los últimos años, incluido el informe de Estadísticas Sanitarias Mundiales 2020 de la OMS y los estudios sobre la carga de morbilidad a nivel nacional, el GBD sigue siendo el esfuerzo de investigación sobre la carga de morbilidad más completo hasta la fecha.

El GBD 2021 incluye 19 189 nuevas fuentes de datos para AVAD, 12 nuevas causas y otras actualizaciones metodológicas importantes. En particular, se desglosa el grupo de menores de 5 años, proporcionando estimaciones más detalladas de la carga para los niños pequeños basadas en la edad. El GBD 2021 informa por primera vez diez causas no relacionadas con COVID-19: hipertensión arterial pulmonar, hepatoblastoma, linfoma de Burkitt, otros linfomas no Hodgkin, cáncer de ojo (incluido el retinoblastoma y otros cánceres de ojo como causas distintas), tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos, neoplasia maligna de hueso y cartílago articular, neuroblastoma y otros tumores de células nerviosas periféricas. Otro avance importante del GBD 2021 es la incorporación del impacto de la pandemia de COVID-19 en la carga de morbilidad. El GBD 2021 incluye la estimación de la carga de COVID-19, la condición posterior a COVID-19 (también conocida como COVID prolongada), otros resultados relacionados con la pandemia y el efecto de COVID-19 en otras enfermedades y lesiones seleccionadas. Al modelar la carga de COVID-19 y los resultados relacionados dentro de una jerarquía de causas exhaustiva, colectiva y mutuamente excluyente, este artículo proporciona tanto a los formuladores de políticas como a los profesionales conocimientos científicos y basados en evidencia para ayudar a guiar la toma de decisiones, el establecimiento de prioridades y la asignación de recursos desde el nivel subnacional a niveles globales. Los formuladores de políticas se benefician de evidencia sólida para formular políticas efectivas, mientras que los profesionales obtienen conocimientos prácticos para el diseño y la implementación de programas. La perspectiva global de este informe ayuda a la asignación coordinada de recursos, fomentando esfuerzos de colaboración para abordar los desafíos de salud interconectados de manera eficiente, de modo que proporciona un conjunto de herramientas integral para informar y mejorar los procesos de toma de decisiones en varios niveles de gobernanza y práctica.

Las estimaciones oportunas y completas de la carga de morbilidad son cruciales para tomar decisiones políticas relacionadas con la salud. A nivel mundial, en este estudio encontramos que la carga de enfermedades y lesiones cambió en 2021 en comparación con años anteriores, y la COVID-19 impuso pérdidas de salud adicionales como la principal causa de carga en 2021. Trastornos neonatales, cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular siguieron estando entre las principales causas de AVAD a nivel mundial en 2021, como todos los años de la década anterior. Estos hallazgos resaltan la importancia de seguir dando prioridad a las políticas de prevención y tratamiento de enfermedades no transmisibles, junto con mejoras en los sistemas de salud y la vacunación continua contra la COVID-19 y otros esfuerzos de prevención de la transmisión.

El GBD 2021 destaca las amenazas a la salud nuevas y existentes que requieren priorización en las agendas internacionales de salud pública. Las estimaciones del GBD 2021 permitirán una identificación actualizada de las disparidades en salud dentro y entre las poblaciones, lo que permitirá evaluar cómo han cambiado con el tiempo, cuantificar los avances en salud y, a su vez, identificar políticas o intervenciones que presenten las oportunidades más prometedoras de impacto en el futuro. Se proporcionan estimaciones del GBD 2021 para 371 enfermedades y lesiones (incluidas 95 enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales [CMNN], 234 enfermedades no transmisibles y 40 lesiones); 204 países y territorios; 21 países con ubicaciones subnacionales; 25 grupos de edad; mujeres, hombres y ambos sexos combinados; y para los años 1990-2021. Se informa de la prevalencia, la incidencia, los años vividos con discapacidad (AVD; cuantificando la pérdida de salud no fatal), los años de vida perdidos (AVP; cuantificando la pérdida de salud fatal), los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD; cuantificando ambos años perdidos por mortalidad prematura y años vividos con discapacidad) y esperanza de vida saludable (HALE; cuantificación de los años esperados de vida vividos con buena salud). El estudio se centra en estimaciones entre 2010 y 2021 para resaltar las tendencias en la carga de morbilidad durante la última década y en 2020 y 2021, los primeros dos años de la pandemia de COVID-19.

GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, April 17, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8).

Campaña antitabaco

Se acerca la prohibición de fumar: ¿qué dice la evidencia? Los países están tomando medidas enérgicas contra el consumo de tabaco y el vapeo; las leyes podrían salvar miles de vidas y miles de millones de dólares, dicen algunos.

Los países de todo el mundo pretenden introducir algunas de las restricciones más estrictas jamás vistas sobre fumar y vapear, especialmente entre los jóvenes. El 16 de abril, los legisladores del Reino Unido respaldaron uno de los planes más ambiciosos del mundo: crear para 2040 una generación de personas “libres de humo”, que nunca podrán comprar tabaco legalmente. La propuesta está ahora un paso más cerca de convertirse en ley. Los gobiernos del Reino Unido, Australia y Francia también están tomando medidas drásticas contra el vapeo con cigarrillos electrónicos. Las políticas audaces de estos países son actualmente una minoría, dicen los investigadores, pero es casi seguro que tales medidas prevendrían enfermedades, además de salvar vidas y miles de millones de dólares en costes de atención médica.

Los daños a la salud causados por fumar tabaco se han establecido durante décadas: aumenta sustancialmente el riesgo de enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardíacas y la diabetes. Una mayor conciencia de estos riesgos para la salud ha llevado a una disminución global de este hábito mortal en las últimas décadas. Cualquier reducción en las tasas de tabaquismo ahorra dinero y reduce la carga sobre los sistemas de atención médica, dice Alison Commar, que estudia la política tabacalera en la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra, Suiza. La OMS estima que el consumo de tabaco le cuesta al mundo 1.4 billones de dólares cada año en gastos sanitarios y pérdida de productividad.

La propuesta del Reino Unido, anunciada en octubre pasado, prohibiría la venta de tabaco a cualquier persona nacida en 2009 o después. Eso impediría que cualquier persona que cumpla 15 años o menos este año pueda comprar cigarrillos legalmente en el país. A partir de 2027, la edad mínima legal para comprar productos de tabaco aumentaría de 18 años a un año cada año, lo que significa que el umbral en 2028, por ejemplo, sería 20 años. El gobierno espera que esta estrategia genere para 2040 una barrera de humo: generación libre. La medida del Reino Unido sigue una legislación similar anunciada en 2021 por Nueva Zelanda. La nación revocó su prohibición prevista porque las ventas de tabaco eran necesarias para ayudar a pagar los recortes de impuestos, pero el gobierno dijo el mes pasado que buscará prohibir los vaporizadores desechables.

Las políticas del gobierno del Reino Unido están respaldadas por un estudio de modelos publicado en diciembre que predice cómo la propuesta afectaría las tasas de tabaquismo y a las personas con el tiempo. Su modelo “pesimista” predice que la política podría reducir la tasa de tabaquismo entre las personas de 14 a 30 años del 13% en 2023 a alrededor del 8% en 2030. Para 2040, solo el 5% de este grupo de edad fumaría. En el escenario base, el 8% de las personas entre 14 y 30 años fumarían. En el escenario “optimista”, sólo el 0.4% de ese grupo de edad comenzaría a fumar en 2040. Ese modelo sugiere que, para 2075, la política salvaría decenas de miles de vidas y £11 mil millones (\$13.7 mil millones) en costes de atención médica al prevenir enfermedades relacionadas con el tabaquismo.

Los países también están apuntando al vapeo, una tendencia que comenzó alrededor de 2010 y ha aumentado entre los más jóvenes. Mucha gente lo ha percibido como una alternativa potencialmente más saludable a fumar, algo de lo que existe evidencia sustancial. Pero durante mucho tiempo ha sido controvertido si el vapeo en sí mismo daña la salud y la evidencia es incierta. “Los resultados no son muy claros, pero ciertamente sugieren que el vapeo causa daño a los pulmones y otros órganos”, dice Carolyn Baglole, que estudia las enfermedades pulmonares en el Centro de Salud de la Universidad McGill en Montreal, Canadá.

Los vaporizadores están hechos de una caja llena de líquido que generalmente contiene nicotina, un elemento calefactor que convierte el líquido en aerosoles y una boquilla para inhalar las nubes de aerosol, que a menudo tienen sabor a fruta o postre. Aunque los vaporizadores carecen de tabaco y de la mayoría de las sustancias químicas tóxicas de los cigarrillos, la nicotina sigue siendo dañina. La nicotina puede elevar la presión arterial, aumentar el riesgo de enfermedades cardíacas y pulmonares e interrumpir el desarrollo cerebral en niños y adolescentes. A su vez, esto puede provocar alteraciones de la atención, la memoria y el aprendizaje.

El plan del Reino Unido incluye prohibir los vaporizadores desechables, restringir los sabores de vaporizadores que atraen a los usuarios jóvenes y limitar la forma en que se publicitan los vaporizadores. La mayoría de los jóvenes en Gran Bretaña utilizan vaporizadores desechables en lugar de vaporizadores recargables que pueden recargarse con líquido, según una encuesta realizada por la organización benéfica de salud pública *Action on Smoking and Health*, con sede en Londres. Los vaporizadores recargables seguirían siendo legales.

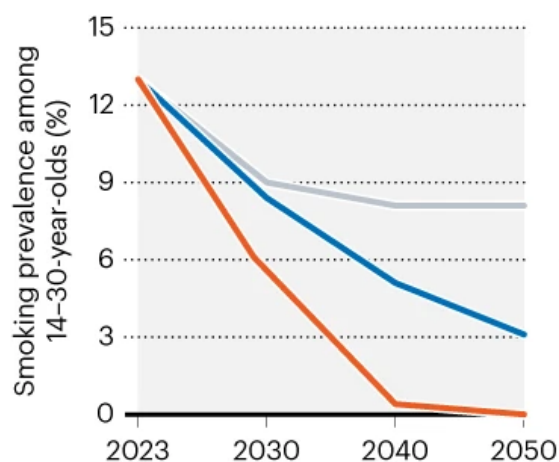
El gobierno francés también quiere prohibir los vaporizadores desechables este año y en diciembre su parlamento respaldó la propuesta por unanimidad. Y en 2021, Australia restringió la venta de cigarrillos electrónicos a los fumadores que tengan receta para usar vaporizadores para dejar de fumar. Pero el vapeo ilegal sigue aumentando entre personas menores de 18 años en Australia, según una investigación del Instituto Australiano de Salud y Bienestar. Eso llevó al gobierno a endurecer las reglas sobre los productos de vapeo. El líquido aromatizado de los vaporizadores también contiene disolventes como propilenglicol y glicerina. Agencias, incluidos los reguladores de medicamentos de EE.UU. y la Unión Europea, han aprobado estos productos químicos para el consumo oral. Pero los estudios en animales sugieren que inhalarlos podría causar daños e inflamación, aumentando el riesgo de enfermedades pulmonares y cardíacas. Una cosa que los investigadores saben es que el elemento calefactor de los cigarrillos electrónicos puede liberar metales pesados en los aerosoles inhalados. Estas partículas se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedades cardíacas y respiratorias.

BAN PLAN

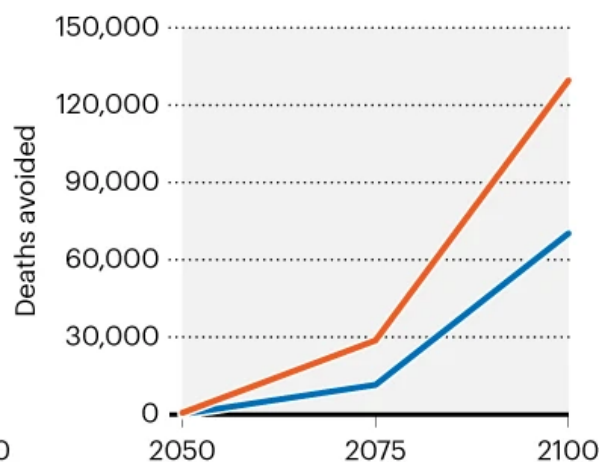
A tough UK proposal aims to sharply reduce smoking among 14–30-year-olds. The government's most optimistic scenario suggests that prevalence could be cut to zero by 2050.

— Baseline — Optimistic — Pessimistic

Smoking prevalence



Lives saved



©nature

Carissa Wong. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00472-3>

¿Por qué nos perdemos? Mapas cerebrales de orientación espacial: Genética, entrenamiento y GPS

¿Por qué algunas personas siempre se pierden? En un interesante artículo, del 10 de abril, Bob Holmes analiza cómo la investigación sugiere que la experiencia puede importar más que la capacidad innata cuando se trata de un sentido de orientación.

David Uttal es un mal navegante, como recuerda este científico cognitivo de la Universidad Northwestern. El mundo está lleno de personas como Uttal, y sus opuestos, las personas que siempre parecen saber exactamente dónde están y cómo llegar a donde quieren ir. Los científicos a veces miden la capacidad de navegación pidiéndole a alguien que señale hacia una ubicación fuera de la vista, o, lo que es más difícil, que imagine que está en otro lugar y apunte en la dirección de una tercera ubicación, y es inmediatamente obvio que algunas personas son mejores que otras. "Las personas nunca son perfectas, pero pueden ser tan precisas como los grados de un solo dígito, lo cual es increíblemente preciso", dice **Nora Newcombe**, psicóloga cognitiva de la Universidad de Temple y coautora de un análisis de cómo se desarrolla la capacidad de navegación en la Revisión Anual de Psicología del Desarrollo de 2022.

Si bien es fácil demostrar que las personas difieren en la capacidad de navegación, ha resultado mucho más difícil para los científicos explicar por qué. Sin embargo, se está gestando una nueva emoción en el mundo de la investigación de navegación. Al aprovechar tecnologías como la realidad virtual y el rastreo por GPS, los científicos han podido observar a cientos de personas que intentan orientarse a través de espacios complejos y medir cómo lo hacen. Aunque todavía hay mucho que aprender, la investigación sugiere que, hasta cierto punto, las habilidades de navegación están moldeadas por la educación.

La importancia del entorno de una persona se pone de manifiesto en un reciente análisis del papel de la genética en la navegación. En 2020, **Margherita Malanchini**, psicóloga del desarrollo de la Universidad Queen Mary de Londres, y sus colegas compararon el rendimiento de más de 2600 gemelos idénticos y no idénticos mientras navegaban a través de un entorno virtual, para probar si la capacidad de navegación es hereditaria.

Un notable experimento a gran escala dirigido por **Hugo Spiers**, neurocientífico cognitivo del *University College* de Londres, dio a los investigadores una idea de cómo la experiencia y otros factores culturales podrían influir en las habilidades de orientación. Spiers y sus colegas, en colaboración con la compañía de telecomunicaciones T-Mobile, desarrollaron un juego para teléfonos celulares y tabletas, *Sea Hero Quest*, en el que los jugadores navegan en bote a través de un entorno virtual para localizar una serie de puntos de control. La aplicación del juego pidió a los participantes que proporcionaran datos demográficos básicos, y casi 4 millones en todo el mundo lo hicieron. A través de la aplicación, los investigadores pudieron medir la capacidad de orientación por la distancia total que recorrió cada jugador para llegar a todos los puntos de control. Después de completar algunos niveles del juego, los jugadores también tenían que disparar una bengala hacia su punto de origen, una prueba de cálculo análoga a la tarea de apuntar a lugares fuera de la vista. Luego, Spiers y sus colegas pudieron comparar el rendimiento de los jugadores con los datos demográficos. Encontraron que varios factores culturales se asociaron con las habilidades de orientación. Las personas de los países nórdicos tendían a ser un poco mejores navegantes, tal vez porque el deporte de la orientación, que combina la carrera campo a través y la navegación, es popular en esos países. A la gente del campo le fue mejor, en promedio, que a la gente de las ciudades. Y entre los habitantes de las ciudades, a los de ciudades con redes de calles más caóticas, como las de las partes más antiguas de las ciudades europeas, les fue mejor que a los de ciudades como Chicago, donde las calles forman una cuadrícula regular, tal vez porque los residentes de las ciudades en cuadrícula no necesitan construir mapas mentales tan complejos.

Resultados como estos sugieren que la experiencia de vida de un individuo puede ser uno de los mayores determinantes de lo bien que navega. De hecho, la experiencia puede incluso ser la base de uno de los hallazgos más consistentes en la navegación: que los hombres tienden a desempeñarse mejor que las mujeres. Resulta que esta brecha de género es más una cuestión de cultura y experiencia que de capacidad innata. Los países nórdicos, por ejemplo, donde la igualdad de género es mayor, casi no muestran diferencias de género en la navegación. Por el contrario, los hombres superan con creces a las mujeres en lugares donde las mujeres se enfrentan a restricciones culturales para explorar su entorno por su cuenta, como los países de Oriente Medio.

Este aspecto cultural, y la importancia de la experiencia, también están respaldados por los estudios de los tsimane, una comunidad indígena tradicional de la Amazonía boliviana. La antropóloga Helen Elizabeth Davis, de la Universidad Estatal de Arizona, y sus colegas colocaron rastreadores GPS en 305 adultos tsimane para medir sus movimientos diarios durante un período de tres días, y no encontraron diferencias en la distancia recorrida por hombres y mujeres. Los hombres y las mujeres también eran igualmente hábiles para señalar lugares fuera de la vista, informaron en *Topics in Cognitive Science*. Incluso los niños se desempeñaron muy bien en esta tarea de navegación. Sin embargo, la mayoría de las culturas no son como los tsimane, y las mujeres y las niñas tienden a ser más cautelosas a la hora de explorar, por buenas razones de seguridad personal. No solo adquieren menos experiencia en la navegación, sino que el nerviosismo por la seguridad o perderse también tiene un efecto directo en la navegación. La personalidad también parece desempeñar un papel en el desarrollo de la capacidad de navegación.

Las personas que disfrutan de actividades al aire libre, como el senderismo y el ciclismo, tienden a tener un mejor sentido de la orientación. También lo hacen las personas que juegan muchos videojuegos, muchos de los cuales implican explorar espacios virtuales.

Las personas se dividieron en tres clases, según informaron los investigadores en 2018 en *Current Directions in Psychological Science*. Algunas personas habían formado un buen mapa mental: podían señalar con precisión puntos de referencia tanto en la misma ruta como en rutas diferentes. Otros tenían un buen conocimiento de la ruta, pero tenían dificultades para crear un mapa integrado: eran buenos para señalar dentro de una ruta, pero pobres entre rutas. Un tercer grupo era deficiente en todas las tareas de señalamiento. Esa capacidad de construir y referirse a un mapa mental contribuye en gran medida a explicar por qué son mejores navegantes. No es sorprendente que los mejores navegantes también puedan ser mejores para cambiar de modo y elegir la estrategia de navegación más apropiada para la situación en la que se encuentran, dice el neurocientífico cognitivo Weisberg, en la Universidad de Florida. Esto podría significar el uso de puntos de referencia cuando son obvios y mapas mentales cuando se necesitan cálculos más sofisticados.

El apoyo a la noción de que las personas pueden mejorar con la práctica también proviene de estudios sobre lo que sucede cuando las personas dejan de usar sus habilidades de navegación. En un estudio de 2020 publicado en *Scientific Reports*, por ejemplo, las neurocientíficas **Louisa Dahmani** y **Véronique Bohbot**, de la Universidad McGill de Montreal, reclutaron a 50 adultos jóvenes y les preguntaron sobre su experiencia de toda la vida conduciendo con GPS. Luego probaron a los voluntarios en un mundo virtual que requería que navegaran sin GPS. Descubrieron que a los usuarios más asiduos de GPS les fue peor. Un seguimiento con 13 de los voluntarios tres años más tarde reveló que aquellos que habían usado más el GPS durante el período intermedio experimentaron mayores disminuciones en su capacidad para navegar sin GPS, lo que sugiere fuertemente que la dependencia del GPS causa una disminución de las habilidades, en lugar de habilidades deficientes que conducen a un mayor uso del GPS.

Holmes B. <https://knowablemagazine.org/content/article/society/2024.10.1146/knowable-041024-1>.
Tansan M et al. *Spatial Navigation in Childhood and Aging ANNUAL REVIEW OF DEVELOPMENTAL PSYCHOLOGY* Vol. 4:253-272, 2022. <https://doi.org/10.1146/annurev-devpsych-121020-031846>.

Nuevo Fármaco ARNm (mRNA-3927) contra la Acidemia Propiónica

Un fármaco de ARNm ofrece esperanza para tratar una devastadora enfermedad infantil.

Los resultados de los ensayos farmacológicos muestran que las vacunas no son el único uso de la tecnología de ARNm detrás de las inyecciones contra la COVID-19. Un fármaco que utiliza la tecnología de ARN mensajero ha demostrado un éxito temprano en el tratamiento de la deficiencia central detrás de un trastorno genético raro. Los resultados han encendido la esperanza de que la tecnología, que llamó la atención por primera vez a través de su uso innovador en las vacunas contra el COVID-19, pueda hacer realidad su tan esperada promesa de generar proteínas terapéuticas directamente en el cuerpo. Este avance clínico, publicado en *Nature*, proporciona un impulso a las aplicaciones actuales de ARNm, que siguen estando limitadas a las vacunas.

"Este es un primer paso en la dirección correcta", dice **Katalin Karikó**, una pionera de las tecnologías de ARNm ganadora del Premio Nobel que está afiliada a la Universidad de Szeged en Hungría y a la Universidad de Pensilvania en Filadelfia. Sin embargo, siguen existiendo desafíos, especialmente la naturaleza fugaz del ARNm y los efectos secundarios que causa, que complican el camino hacia la adopción generalizada.

Diseñada por Moderna en Cambridge, Massachusetts, la terapia actual utiliza tecnología de ARNm para restaurar la función metabólica en personas con acidemia propiónica. Este raro trastorno genético, que afecta aproximadamente a uno de cada 100 000 individuos en todo el mundo, surge de mutaciones en cualquiera de los dos genes que juntos codifican una enzima necesaria para la descomposición eficiente de ciertos componentes proteicos. Sin esta enzima, las células no pueden procesar algunos nutrientes correctamente. Eso conduce a la acumulación de sustancias químicas tóxicas en la sangre y los tejidos, y daña órganos vitales, incluidos el corazón y el cerebro. Los síntomas, como los vómitos, suelen comenzar en los primeros días después del nacimiento. Las personas pueden controlar la afección con medidas como dietas especiales. Pero actualmente no existen tratamientos que aborden directamente la causa subyacente. El medicamento de Moderna, conocido como ARNm-3927, tiene como objetivo abordar esa brecha. Contiene dos secuencias de ARNm que fabrican partes de la enzima, que de otro modo sería defectuosa. Estos ARNm están encerrados en una pequeña burbuja de grasa, llamada nanopartícula lipídica, similar al portador utilizado en la vacuna COVID-19 de la compañía. El fármaco terapéutico de ARNm se administra lentamente a través de infusiones de horas de duración cada dos o tres semanas. También se administra en dosis cientos de veces mayores que las de las vacunas contra el COVID-19. Una vez que la terapia entra en el torrente sanguíneo, las nanopartículas lipídicas ayudan a dirigir el ARNm a las células del hígado, donde se produce la enzima funcional.

Los resultados iniciales de un pequeño ensayo de ARNm-3927 indican que la restauración de la actividad enzimática es beneficiosa. Ocho de los 16 participantes habían experimentado episodios potencialmente mortales relacionados con su metabolismo deteriorado en el año anterior al inicio del tratamiento. Para esos ocho, la probabilidad de experimentar otro evento de este tipo disminuyó en un promedio del 70 al 80% mientras tomaban la terapia.

Este resultado, basado en un pequeño número de personas, no alcanzó el umbral de significación estadística. Sin embargo, "es un paso muy alentador", dice **Jerry Vockley**, genetista médico del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh en Pensilvania que ayudó a diseñar el ensayo pero que no participó en su ejecución. Según **Kyle Holen**, jefe de desarrollo terapéutico de Moderna, la compañía ahora está reclutando más participantes en ensayos a medida que avanza el ARNm-3927 hacia el objetivo de la aprobación de comercialización. Moderna también está analizando otras medidas de resultados relacionadas con las métricas de calidad de vida, indicadores que, al menos anecdóticamente, parecen estar mejorando para algunos receptores del tratamiento.

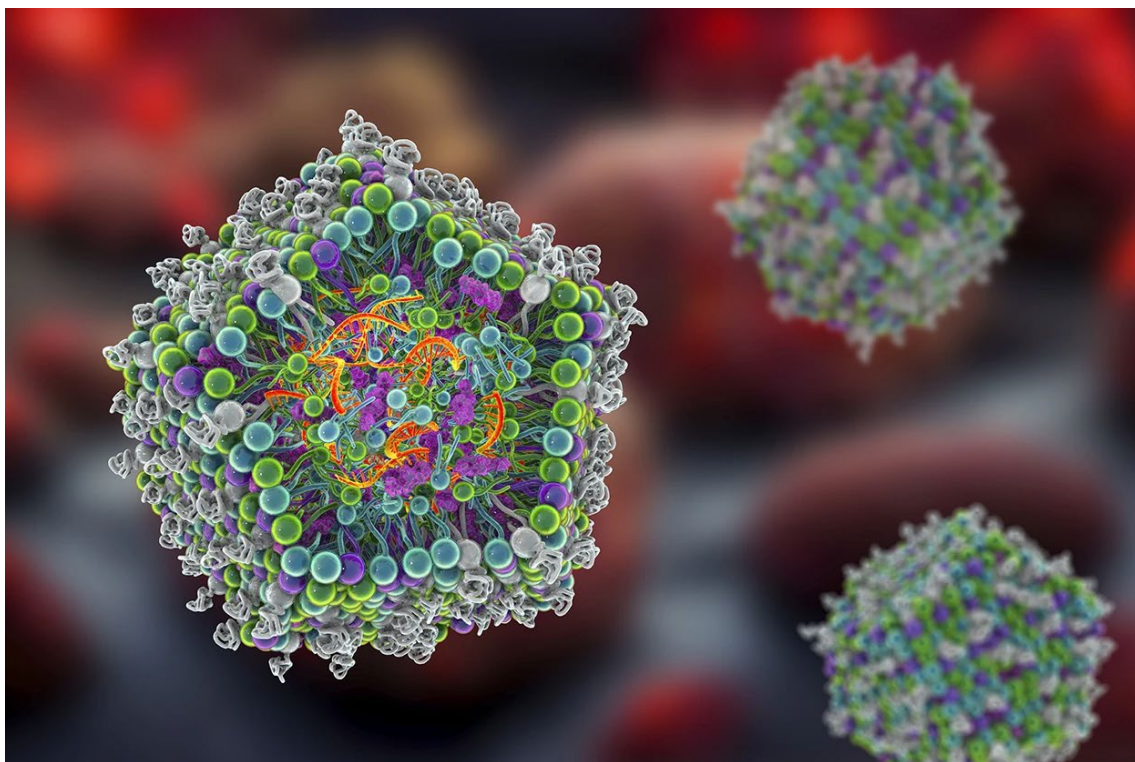
A los desarrolladores de terapias de ARNm les preocupaba durante mucho tiempo que la administración repetida pudiera desencadenar respuestas inmunitarias contra el tratamiento. Sin embargo, dado que las personas han recibido infusiones regulares de ARNm durante meses o incluso años sin problemas, esta preocupación se ha aliviado.

Las vacunas de ARNm contra el COVID salvaron vidas y ganaron un Nobel, pero hay complicaciones: la mayoría de las personas reportaron efectos secundarios en respuesta al tratamiento. Estos iban desde infecciones hasta hinchazón severa del páncreas. Sin embargo, como señala el investigador del estudio, **Andreas Schulze**, especialista en enfermedades metabólicas del Hospital para Niños Enfermos de Toronto, Canadá, es más probable que muchas de las reacciones estén "relacionadas con la enfermedad subyacente" que con el tratamiento. Aún así, con un perfil de efectos secundarios

cercano a lo que **Wesselhoeft** describe como el "límite superior de tolerabilidad", y solo ganancias clínicas modestas, él y otros piensan que se necesitan más refinamientos antes de que las tecnologías de ARNm puedan proporcionar una solución totalmente correctiva y a largo plazo para las enfermedades genéticas.

"Dudo que esto vaya a ser una terapia a largo plazo", dice **Romesh Subramanian**, consultor de biotecnología en Framingham, Massachusetts, quien, en un trabajo anterior, trabajó en colaboración con científicos de Moderna para desarrollar terapias de ARNm para enfermedades raras. "Creo que debe ser una dosificación mucho menos frecuente con mejores nanopartículas o ARNm más potente". Mientras tanto, muchas familias afectadas por la acidemia propiónica mantienen una actitud de esperar y ver. "El veredicto aún no se ha emitido", dice **Jill Chertow**, fundadora y presidenta de la Fundación de Acidemia Propiónica, una organización sin fines de lucro con sede en Deerfield, Illinois.

La acidemia propiónica es un trastorno poco frecuente causado por defectos en las subunidades de la α o β de la propionil-coenzima A carboxilasa (PCCA o PCCB) que conduce a una acumulación de metabolitos tóxicos y a eventos de descompensación metabólica recurrentes y potencialmente mortales. **Dwight Koeberl** y colegas de la *Duke University School of Medicine*, en Durham, Carolina del Norte, presentaron análisis provisionales de un primer estudio de optimización de dosis abierto, de fase 1/2 en humanos, y un estudio de extensión que evalúa la seguridad y eficacia de mRNA-3927, una terapia dual de ARNm que codifica PCCA y PCCB. Al 31 de mayo de 2023, se habían inscrito 16 participantes en 5 cohortes de dosis. Doce de los 16 participantes completaron el estudio de optimización de dosis y se inscribieron en el estudio de extensión. Se administraron un total de 346 dosis intravenosas de ARNm-3927 durante un total de 15.69 años-persona de tratamiento. No se produjeron efectos tóxicos limitantes de la dosis. Se notificaron eventos adversos emergentes del tratamiento en 15 de los 16 participantes (93.8%). El análisis preliminar sugiere un aumento en la exposición al ARNm-3927 con el aumento de la dosis, y una reducción del 70% en el riesgo de eventos de descompensación metabólica entre 8 participantes que los informaron en el período previo al tratamiento de 12 meses.



Un nuevo fármaco consiste en fragmentos de ARNm encerrados en una envoltura grasa. Credito: Kateryna Kon/SPL

Dolgin E. *Nature* 628, 248 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00954-4>.

Koeberl, D. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07266-7> (2024).

Dudas sobre Neurogénesis en cerebros de adultos

Se considera que a lo largo de la vida se siguen generando nuevas neuronas en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo en los mamíferos adultos. Este proceso se ha relacionado con el aprendizaje y la memoria, el estrés y el ejercicio, y se cree que está alterado en las enfermedades neurológicas, especialmente en los procesos neurodegenerativos. En humanos, algunos estudios han sugerido que cada día se añaden cientos de nuevas neuronas a la circunvolución dentada adulta, mientras que otros estudios encuentran muchas menos neuronas nuevas en estas regiones cerebrales. A pesar de estas discrepancias, generalmente se ha venido aceptando que el hipocampo humano adulto continúa generando nuevas neuronas. Un interesante estudio de **Shawn F. Sorrells**, del *Eli and Edythe Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research, University of California* en San Francisco, en el que participan, entre otros, **Arturo Alvarez-Buylla** -de la misma institución-, **José Manuel García-Verdugo**, del Laboratorio de Neurobiología Comparada, Instituto Cavanilles, Universidad de Valencia, CIBERNED, y **Zhengang Yang**, del *Department of Neurology, State Key Laboratory of Medical Neurobiology and Institutes of Brain Science, Zhongshan Hospital, Fudan University*, en Shanghai, muestra que una población definida de células progenitoras no se fusiona en la zona subgranular durante el desarrollo fetal o postnatal humano. Este equipo multidisciplinar encontró que el número de progenitores proliferantes y neuronas jóvenes en la circunvolución dentada disminuye bruscamente durante el primer año de vida y solo se observan unas pocas neuronas jóvenes aisladas a los 7 y 13 años de edad. En pacientes adultos con epilepsia y adultos sanos (18-77 años; n = 17 muestras *post-mortem* de controles; n = 12 muestras de resección quirúrgica de pacientes con epilepsia), no se detectaron neuronas jóvenes en el giro dentado. En el hipocampo del mono (*Macaca mulatta*), la proliferación de neuronas en la zona subgranular se encontró en los primeros años de la vida postnatal, pero este fenómeno disminuyó durante el desarrollo juvenil a medida que disminuía la neurogénesis. Los autores concluyen que el reclutamiento de neuronas jóvenes en el hipocampo de los primates disminuye rápidamente durante los primeros años de vida, y que la neurogénesis en el giro dentado no continúa, o es extremadamente rara, en humanos adultos. El declive temprano de la neurogénesis del hipocampo plantea preguntas sobre cómo difiere la función de la circunvolución dentada entre los humanos y otras especies en las que se conserva la neurogénesis del hipocampo adulto. De confirmarse este hallazgo, las neurociencias tendrán que replantearse muchos conceptos sobre neurogénesis en el cerebro adulto, asumidos como válidos en especies inferiores, que quizá no sean extrapolables a primates y humanos.

Sorrells, S., Paredes, M., Cebrian-Silla, A. et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 555, 377–381 (2018). <https://doi.org/10.1038/nature25975>.

Reconstrucción conectómica del cerebro

Un mapa histórico de la conectividad del cerebro del ratón revela un nuevo terreno desafiante para los científicos. Una colaboración pionera en «conectómica» ha logrado reconstruir un milímetro cúbico de tejido cerebral, pero los investigadores todavía están arañando la superficie de la complejidad que contiene. Un milímetro cúbico es un volumen diminuto, menos que una lágrima. Pero un milímetro cúbico de cerebro de ratón está densamente repleto de decenas de miles de neuronas y otras células en un tejido arquitectónico asombrosamente complejo. Reconstruir disposiciones tan elaboradas requiere un esfuerzo monumental, pero los investigadores afiliados al programa *Machine Intelligence from Cortical Networks* (MICrONS) lo lograron. Se necesitaron 100 millones de dólares y años de esfuerzo de más de 100 científicos, coordinados por 3 grupos que nunca antes habían colaborado. Un minucioso esfuerzo global de revisión que continúa incluso ahora, para un volumen que representa sólo el 0.2% del cerebro típico de un ratón. A pesar de los obstáculos, el núcleo del proyecto, concebido y financiado por la Actividad de Proyectos de Investigación Avanzada de Inteligencia de Estados Unidos (IARPA), está completo.

El paquete resultante incluye una reconstrucción por microscopía electrónica 3D de alta resolución de las células y orgánulos en dos volúmenes separados de la corteza visual del ratón, junto con imágenes fluorescentes de la actividad neuronal de los mismos volúmenes. Incluso los coordinadores del proyecto MICrONS, que describen la reunión del consorcio por parte de IARPA como una “boda forzosa” de esfuerzos de investigación paralelos, quedaron gratamente sorprendidos por el resultado.

El proyecto MICrONS es un hito en el campo de la «conectómica», cuyo objetivo es desentrañar la organización a escala sináptica del cerebro y trazar los circuitos que coordinan las numerosas funciones del órgano. Los datos de estos dos primeros volúmenes ya están proporcionando a la comunidad de neurociencia un recurso valioso. Pero este trabajo también está llevando a los científicos a un territorio nuevo, extraño y desafiante. "La principal víctima de esta información es la comprensión", afirma **Jeff Lichtman**, pionero de la conectómica en la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts. "Cuanto más sabemos, más difícil es convertir esto en un modelo simple y fácil de entender de cómo funciona el cerebro".

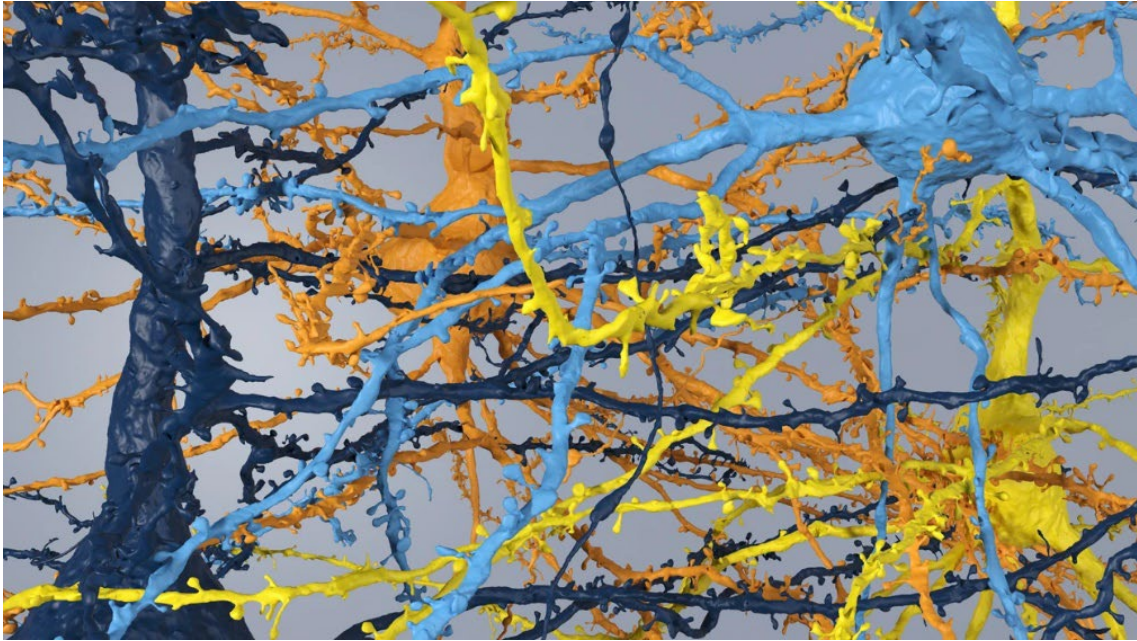
Hay muchas formas de observar el cerebro, pero para los investigadores de la conectividad, la microscopía electrónica ha demostrado ser especialmente poderosa. En 1986, científicos de la Universidad de Cambridge, Reino Unido, utilizaron microscopía electrónica de cortes en serie para generar un mapa completo del sistema nervioso del nematodo *Caenorhabditis elegans*. Ese conectoma fue un logro histórico de la biología. Requirió la ardua anotación manual y la reconstrucción de unas 8000 imágenes 2D, pero produjo una piedra de Rosetta para comprender el sistema nervioso de este modelo animal simple pero importante.

No existe ningún recurso comparable para animales más complejos, pero las primeras incursiones en el conectoma de roedores han dado pistas de lo que dicho mapa podría revelar. Lichtman recuerda el ensamblaje que él y sus colegas produjeron en 2015 a partir de una sección de neocórtex de ratón de 1500 micrones cúbicos, aproximadamente una millonésima parte del volumen utilizado en el proyecto MICrONS2. De manera similar, **Moritz Helmstaedter**, investigador de conectómica del Instituto Max Planck para la Investigación del Cerebro en Frankfurt, Alemania, dice que los esfuerzos de su equipo para reconstruir una región densamente poblada de la corteza somatosensorial del ratón, que procesa sensaciones relacionadas con el tacto, desafiaron en 2019 el dogma existente, especialmente la suposición de que las neuronas de la corteza están conectadas al azar.

La motivación de la IARPA para el proyecto MICrONS se basó en la inteligencia artificial. El objetivo era generar un mapa conectómico detallado a escala de milímetros cúbicos, que luego podría someterse a "ingeniería inversa" para identificar principios arquitectónicos que podrían guiar el desarrollo de redes neuronales artificiales biológicamente informadas.

Tolias, el neurocientífico **Sebastian Seung** de la Universidad de Princeton en Nueva Jersey y el neurobiólogo **Clay Reid** del Instituto Allen de Ciencias del Cerebro en Seattle, Washington, habían solicitado de forma independiente financiación para contribuir a elementos separados de este programa. Pero los funcionarios del programa de IARPA eligieron combinar los tres equipos en un solo consorcio, incluida una red más amplia de colaboradores, y emitieron \$100 millones en 2016 para apoyar un esfuerzo de cinco años.

El equipo de MICrONS seleccionó dos áreas de la corteza visual del ratón: el milímetro cúbico antes mencionado y un volumen mucho más pequeño que sirvió como piloto para el flujo de trabajo. Estos fueron elegidos para que el equipo pudiera investigar las interacciones entre regiones dispares en la vía visual. Para lograrlo, los investigadores diseñaron genéticamente un ratón para que expresara un "gen informador" sensible al calcio, que produce una señal fluorescente cada vez que una neurona o una población de neuronas se activa. Luego, reunieron imágenes de vídeo de diversas escenas realistas, que el animal observó con cada ojo de forma independiente durante dos horas mientras un microscopio rastreaba la actividad neuronal.



Representación 3D de una maraña de neuronas mostradas en diferentes colores

Procesos neuronales de cuatro neuronas de distintos colores mapeados por el proyecto Machine Intelligence from Cortical Networks. Crédito: Explorador de MICRONS

Michael Eisenstein. *Nature* 628, 677-679 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01096-3>.

Motta, A. et al. *Science* 366, eaay3134 (2019).

MICrONS Consortium et al. *Preprint at bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.454025> (2023).

Turner, N. L. et al. *Cell* 185, 1082-1100 (2022).

Schneider-Mizell, C. M. et al. *Preprint at bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2023.01.23.525290> (2024).

El silenciamiento de un gen puede alterar el desarrollo embrionario y causar teratogénesis

Un roedor con dos extremidades adicionales en lugar de genitales muestra el papel crucial de una vía genética en la determinación del destino de una estructura primordial. La investigación sobre este roedor modificado genéticamente, que se publicó el 20 de marzo en *Nature Communications*, ha revelado una forma en que los cambios en la estructura tridimensional del ADN pueden afectar al desarrollo de los embriones.

El biólogo del desarrollo **Moisés Mallo**, del Instituto de Ciencias Gulbenkian en Oeiras, Portugal, y sus colegas estaban estudiando una de las proteínas receptoras, Tgfb1, en una vía de señalización que está involucrada en muchos aspectos del desarrollo embrionario. Los científicos inactivaron el gen Tgfb1 en embriones de ratón aproximadamente a la mitad del desarrollo para ver cómo el cambio afectaba el desarrollo de la médula espinal.

Entonces, la estudiante de posgrado de Mallo, **Anastasiia Lozovska**, fue a su oficina para decirle que había descubierto que uno de los embriones de bioingeniería tenía genitales que se parecían a dos extremidades traseras adicionales.

Los investigadores saben desde hace mucho tiempo que, en la mayoría de los animales de cuatro extremidades, tanto los genitales externos (pene o clítoris) como las extremidades traseras se desarrollan a partir de las mismas estructuras primordiales. Cuando el equipo de Mallo investigó más a fondo el fenómeno del ratón de seis patas, descubrieron que Tgfb1 dirige estas estructuras para que se conviertan en genitales o extremidades alterando la forma en que el ADN se pliega en las

células. La desactivación de la proteína cambió la actividad de otros genes, lo que resultó en extremidades adicionales y sin verdaderos genitales externos.

Los investigadores esperan determinar si *Tgfb1* y sus parientes afectan la estructura del ADN en otros sistemas, como el cáncer metastásico, y en la función inmune. También están examinando si el mismo mecanismo subyace al desarrollo del hemipene reptiliano, un pene doble que, en las serpientes, se forma a partir de órganos primordiales en lugar de patas.



Un embrión de ratón típico (izquierda) tiene cuatro extremidades. Un embrión en el que un gen en particular se desactivó a mitad del desarrollo tiene seis extremidades, y varios de sus órganos internos sobresalen de su abdomen. Credit: Anastasiia Lozovska et al/Nat. Comms.

Sara Reardon. *Nature*, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00943-7>
Lozovska, A. et al. *Nature Commun.* <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46870-z> (2024).

Cambios en el ADN esenciales para la Memoria

Cuando se forma una memoria a largo plazo, algunas células cerebrales experimentan una oleada de actividad eléctrica tan fuerte que rompe su ADN. Luego, se activa una respuesta inflamatoria que repara este daño y ayuda a cimentar la memoria, según muestra un estudio en ratones. Los hallazgos, publicados el 27 de marzo en *Nature*, son "extremadamente emocionantes", dice **Li-Huei Tsai**, neurobiólogo del Instituto de Tecnología de Massachusetts en Cambridge. Contribuyen a la imagen de que formar recuerdos es un "negocio arriesgado". Normalmente, las roturas en ambas hebras de la molécula de ADN de doble hélice se asocian con enfermedades. Pero en este caso, el ciclo de daño y reparación del ADN ofrece una explicación de cómo los recuerdos pueden formarse y durar. También sugiere una posibilidad tentadora: este ciclo podría ser defectuoso en personas con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, causando una acumulación de errores en el ADN de una neurona, dice la coautora del estudio **Jelena Radulovic**, neurocientífica del Colegio de Medicina Albert Einstein en la ciudad de Nueva York.

Esta no es la primera vez que el daño en el ADN se asocia con la memoria. En 2021, Tsai y sus colegas demostraron que las roturas de ADN bicatenario están muy extendidas en el cerebro y las

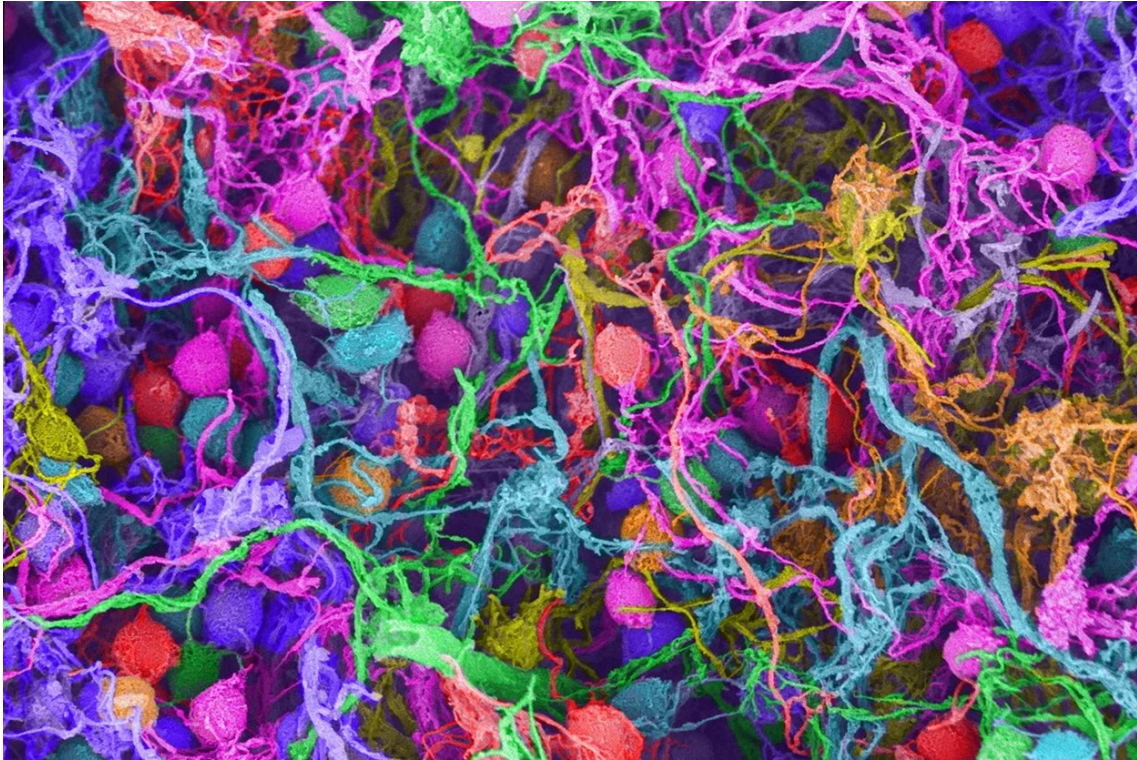
relacionaron con el aprendizaje. Para comprender mejor el papel que desempeñan estas roturas de ADN en la formación de la memoria, Radulovic y sus colegas entrenaron a ratones para que asociaran una pequeña descarga eléctrica con un nuevo entorno, de modo que cuando los animales volvieran a estar en ese entorno, "recordaran" la experiencia y mostraran signos de miedo. Luego, los investigadores examinaron la actividad génica en las neuronas en un área del cerebro clave para la memoria: el hipocampo. Descubrieron que algunos genes responsables de la inflamación estaban activos en un conjunto de neuronas cuatro días después del entrenamiento. Tres semanas después del entrenamiento, los mismos genes estaban mucho menos activos. El equipo identificó la causa de la inflamación: una proteína llamada TLR9, que desencadena una respuesta inmunitaria a los fragmentos de ADN que flotan en el interior de las células. Esta respuesta inflamatoria es similar a la que utilizan las células inmunitarias cuando se defienden contra el material genético de los patógenos invasores. Sin embargo, en este caso, las células nerviosas no respondían a los invasores, sino a su propio ADN.

TLR9 fue más activo en un subconjunto de neuronas del hipocampo en las que las roturas del ADN se resistieron a la reparación. En estas células, la maquinaria de reparación del ADN se acumula en un orgánulo llamado centrosoma, que a menudo se asocia con la división y diferenciación celular. Sin embargo, las neuronas maduras no se dividen, según Radulovic, por lo que es sorprendente ver que los centrosomas participan en la reparación del ADN. Se pregunta si los recuerdos se forman a través de un mecanismo similar a la forma en que las células inmunitarias se sintonizan con las sustancias extrañas que encuentran. En otras palabras, durante los ciclos de daño y reparación, las neuronas podrían codificar información sobre el evento de formación de memoria que desencadenó las roturas del ADN.

Cuando los investigadores eliminaron el gen que codifica la proteína TLR9 de los ratones, los animales tuvieron problemas para recordar a largo plazo: se inmovilizaron con mucha menos frecuencia cuando se les colocó en el entorno donde habían recibido descargas eléctricas previamente. Estos hallazgos sugieren que "estamos usando nuestro propio ADN como un sistema de señalización" para "retener información durante mucho tiempo", dice Radulovic.

Todavía no está claro cómo encajan los hallazgos del equipo con otros descubrimientos sobre la formación de la memoria. Por ejemplo, los investigadores han demostrado que un subconjunto de neuronas del hipocampo conocido como engrama es clave para la formación de la memoria. Estas células se pueden considerar como un rastro físico de un solo recuerdo, y expresan ciertos genes después de un evento de aprendizaje. Pero el grupo de neuronas en el que Radulovic y sus colegas observaron la inflamación relacionada con la memoria son en su mayoría diferentes de las neuronas del engrama.

Tomas Ryan, neurocientífico del *Trinity College* de Dublín, dice que el estudio proporciona "la mejor evidencia hasta ahora de que la reparación del ADN es importante para la memoria". Pero se pregunta si las neuronas codifican algo distinto del engrama. El daño y la reparación del ADN podrían ser una consecuencia de la creación del engrama. **Clara Ortega de San Luis**, neurocientífica que trabaja con Ryan en el *Trinity College* de Dublín, dice que estos resultados atraen una atención muy necesaria a los mecanismos de formación y persistencia de la memoria dentro de las células.



Las neuronas (micrografía electrónica de barrido coloreada) reparan el ADN roto durante la formación de la memoria. Credit: Ted Kinsman/Science Photo Library.

Max Kozlov. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00930-y>

Jovasevic, V., Wood, E.M., Cicvaric, A. et al. Formation of memory assemblies through the DNA-sensing TLR9 pathway. *Nature* 628, 145–153 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07220-7>.

La actividad neuronal acoplada controla la memoria de trabajo en humanos

¿Cómo almacena el cerebro humano información temporalmente sin perderla de vista? Los neurocientíficos han descubierto que las neuronas de los lóbulos frontal y temporal trabajan juntas para almacenar información en la memoria de trabajo. La memoria de trabajo es un proceso cognitivo fundamental que nos permite retener información temporalmente a medida que llega a través de nuestros sentidos. Como un pequeño contenedor, la memoria de trabajo nos permite almacenar información de manera transitoria, como el nombre de una persona que acabamos de conocer, una lista de compras o datos que acabamos de aprender en una conferencia. Sin embargo, al igual que un pequeño contenedor, tiene una capacidad limitada y sólo puede almacenar unos pocos recuerdos a la vez. La memoria de trabajo también es notablemente frágil. Incluso las distracciones menores a menudo pueden hacer que los recuerdos parezcan desaparecer sin dejar rastro: piense en la facilidad con la que olvidamos el nombre de una persona que acabamos de conocer, después de cambiar el tema de conversación. Aunque este proceso cognitivo central ha sido durante mucho tiempo tema de intenso interés e investigación por parte de los neurocientíficos, aún no se comprende bien cómo el cerebro humano maneja la información sobre los elementos almacenados en la memoria de trabajo. En un artículo publicado en *Nature*, **Daume et al.** informan de sus análisis de neuronas individuales y poblaciones neuronales en personas que participan en una tarea de memoria de trabajo, y proporcionan nuevos conocimientos sobre cómo el cerebro humano representa y controla el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo.

Dos áreas clave del cerebro (el lóbulo temporal medial y el lóbulo frontal) han surgido como actores candidatos en la memoria de trabajo. En humanos, por ejemplo, se han observado patrones de

actividad específicas de la memoria en las neuronas del lóbulo temporal medial, lo que sugiere que desempeñan un papel en el almacenamiento de la memoria. Otras neuronas, en partes del lóbulo frontal, han sido implicadas en procesos cognitivos como la atención y el mantenimiento de la memoria de trabajo. En el estudio actual, Daume y sus colegas investigaron cómo interactúan estas áreas para controlar la memoria de trabajo. Lo hicieron registrando las actividades de neuronas individuales utilizando electrodos intracraneales especializados, que se insertaron en los lóbulos frontal y temporal de voluntarios como parte de la atención neuroquirúrgica planificada para monitorizar la epilepsia. Este enfoque permitió al equipo rastrear las actividades de una sola neurona mientras los participantes mantenían varios elementos (en este caso, imágenes) en la memoria de trabajo.

Los autores descubrieron que ciertas neuronas sincronizaban su actividad de activación en un proceso llamado acoplamiento de fase-amplitud, mediante el cual la fase de una oscilación electrofisiológica más lenta se acopla con la amplitud de una oscilación más rápida. En concreto, identificaron subpoblaciones de neuronas en el lóbulo temporal cuya actividad reflejaba el acoplamiento entre la fase de las ondas theta (que oscilan a una frecuencia de 3-7 Hz) y la amplitud de las ondas gamma (que oscilan a 30-140 Hz). Además, el grado en que estas neuronas coordinaban su actividad con la actividad theta de las neuronas del lóbulo frontal dependía del número de elementos que debían mantenerse en la memoria de trabajo y, por lo tanto, reflejaba el grado de control cognitivo que debía ejercerse.

En particular, los autores también descubrieron que las neuronas que participaban en el acoplamiento de fase-amplitud eran en su mayoría distintas de las neuronas de "categoría", que codificaban información sobre elementos específicos que se guardaban en la memoria de trabajo. Esto proporciona evidencia de una división entre las neuronas que almacenan información temporalmente y las que controlan su mantenimiento. Finalmente, Daume et al. demostraron que las neuronas involucradas en el acoplamiento de fase-amplitud influyeron en los patrones de actividad de la población neuronal. Estos patrones se correlacionaban con la precisión con la que se guardaba en la memoria la información sobre los elementos y, por lo tanto, con el desempeño de los participantes en la tarea.

En conjunto, estos hallazgos son sorprendentes, porque sugieren que la memoria de trabajo está respaldada por un mecanismo multicomponente mediante el cual las áreas frontales ejercen control sobre el mantenimiento de la memoria de trabajo en áreas donde se almacenan los recuerdos, como el lóbulo temporal medial. Los resultados también impulsan muchas líneas de investigación adicionales. ¿Por qué los humanos tienen una capacidad de memoria de trabajo limitada y por qué ciertos individuos tienen mejor memoria de trabajo que otros? ¿Cómo se podrían almacenar de manera óptima diferentes formas de información, como nombres, rostros e imágenes? Los conocimientos sobre cómo el lóbulo frontal ejerce control sobre la memoria de trabajo también podrían indicar cómo se origina el fallo de memoria y podrían abrir paso a nuevas vías de investigación destinadas a desarrollar tratamientos para enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, en la que la memoria de trabajo a menudo se ve afectada.

Esta comprensión de la memoria de trabajo podría abrir muchas perspectivas interesantes en el campo de la neurofisiología humana. Estos podrían incluir el desarrollo de prótesis neuronales de circuito cerrado (dispositivos automoduladores diseñados para reemplazar una función neurológica perdida) que podrían modular o mejorar la memoria de trabajo. Por ejemplo, sería interesante explorar si el acoplamiento de amplitud y fase theta-gamma se puede mejorar utilizando estimulaciones cerebrales profundas alineadas con precisión, o si la memoria de trabajo se puede mejorar en individuos con trastornos neurodegenerativos o afecciones asociadas con una lesión cerebral traumática.

Investigaciones futuras también podrían examinar si es posible limitar los efectos de los distractores o mejorar la capacidad de la memoria de trabajo mediante la biorretroalimentación, una técnica terapéutica en la que se utilizan sensores para permitir a una persona monitorear los cambios fisiológicos, incluidos los patrones de actividad neurológica, en su propio cuerpo. El estudio de Daume y sus colegas proporciona un terreno fértil para comenzar a investigar estas posibilidades, incluido cómo recordar el nombre de esa persona que acaba de conocer.

Ziv Williams. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00963-3>

Daume, J. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07309-z> (2024).

Un código cerebral para aprendizaje de amenazas sociales

Los cerebros de los ratones responden de manera diferente a la amenaza observada y al peligro directo. Los humanos y otros animales sociales son muy hábiles para aprender observando cómo interactúan los demás con el medio ambiente, especialmente cuando identifican posibles fuentes de peligro. En ratones, una región específica del cerebro actúa como un centro de procesamiento de información que distingue entre el miedo observado y el que se experimenta directamente, y señala diferentes respuestas conductuales en consecuencia. Así lo refleja el trabajo de Silverstein, S.E. et al. Un código cortical distinto para la amenaza socialmente aprendida. *Nature* 626, 1066–1072 (2024).

La mayoría de los organismos están muy en sintonía con las amenazas potenciales en su entorno. Para muchas especies, la supervivencia depende de esta conciencia. La amenaza también es una característica siempre presente del mundo humano moderno, en situaciones rutinarias (por ejemplo, cruzar una calle concurrida) y que pueden cambiar la vida (como sufrir un accidente automovilístico grave). Los estudios sobre el trauma emocional han tendido a centrarse en descubrir los procesos neuronales que subyacen al aprendizaje de la experiencia adversa directa. Sin embargo, existe una rica literatura de etología y psicología que demuestre la eficacia del aprendizaje mediante la observación de cómo los demás se involucran y responden a su entorno, incluso cuando aprenden sobre el peligro, un proceso conocido como aprendizaje observacional del miedo (OFL). Los modelos animales de trauma emocional generalmente se centran en los procesos que sustentan las experiencias directas de amenaza, pero los nuevos modelos de roedores ahora ofrecen la oportunidad de dilucidar los mecanismos cerebrales subyacentes a OFL. Sin embargo, muchas preguntas siguen sin resolverse, incluidas algunas sobre el papel de la corteza prefrontal (CPF), una región del cerebro que parece ser particularmente adecuada para integrar el procesamiento de amenazas e información social.

Silverstein y colegas diseñaron una tarea OFL en la que un ratón (el observador) aprende a temer una señal auditiva observando a otro ratón (el demostrador) recibir repetidamente una descarga eléctrica levemente dolorosa en las patas (descarga en el pie) emparejada con la señal. Al descubrir que el OFL activaba el CPF en el observador, prepararon ratones que expresaban moléculas sensibles a la luz modificadas genéticamente en sus neuronas CPF. A continuación, utilizaron varias técnicas para medir y manipular la actividad neuronal de CPF a medida que los ratones se sometían a OFL. Descubrieron que OFL fallaba cuando se inhibían las neuronas CPF, lo que sugiere una contribución funcional clave de esta región cerebral. Además, al obtener imágenes de las neuronas CPF durante la OFL utilizando un microscopio en miniatura, encontraron patrones dinámicos de actividad asociados con la observación de amenazas. Curiosamente, estos patrones eran diferentes de los de la actividad neuronal CPF que se producía cuando los ratones experimentaban físicamente los choques en los pies. Estas diferencias indican que las neuronas CPF codifican la amenaza observada de una manera distinta de cómo codifican la experiencia aversiva directa.

Ninguna región del cerebro es una isla, y la cuestión de cómo opera el CPF en los circuitos cerebrales más amplios permanecía sin respuesta. Por lo tanto, los autores realizaron una serie de experimentos

para rastrear, registrar y manipular las entradas neuronales al CPF de estructuras que se sabe que están involucradas en la asignación de importancia a los estímulos ambientales (la amígdala basolateral) y en el procesamiento de la información social y contextual (el hipocampo ventral). Utilizando un enfoque multifacético similar, examinaron los resultados clave del CPF. Los resultados de estos experimentos indican que el CPF actúa como un centro clave en el cerebro para aprender y responder a las amenazas indirectas. Postularon que, al combinar la información sobre la presencia de estímulos de predicción de peligros con información sobre el comportamiento del ratón demostrador, el CPF realiza cálculos que identifican la amenaza como observada, no directa, y luego envía instrucciones para respuestas conductuales apropiadas a sus objetivos posteriores.

Una comprensión cada vez mayor de que existen diferencias importantes en la forma en que el cerebro procesa los eventos adversos que se experimentan indirectamente en lugar de directamente es de interés más que académico. Experimentar eventos potencialmente mortales puede conducir a afecciones neuropsiquiátricas debilitantes, como el trastorno de estrés postraumático. Existe un gran impulso para identificar tratamientos nuevos y mejorados para los trastornos neuropsiquiátricos caracterizados por una reacción excesiva y persistente al trauma. Esta investigación se ha construido en gran medida en torno a modelos de amenaza directa, lo que plantea la cuestión de si se podría haber pasado por alto un aspecto importante de la fisiopatología de estos trastornos: el miedo aprendido indirectamente. Aunque estos hallazgos se basan en la señal de OFL en el ratón, parece haber paralelismos con las regiones del cerebro que participan en los seres humanos que realizan una tarea conductual comparable. Si los circuitos cerebrales de OFL se conservan en todas las especies, se plantearía la emocionante perspectiva de un esfuerzo de investigación traslacional destinado a identificar nuevos enfoques terapéuticos para aliviar la creciente carga social de los trastornos relacionados con el trauma.

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00051-6>

Silverstein, S.E., O'Sullivan, R., Bukalo, O. et al. A distinct cortical code for socially learned threat. *Nature* 626, 1066–1072 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-07008-1>.

El primer trasplante de hígado de cerdo aguantó 10 días en un ser humano

Los órganos de cerdo podrían proporcionar una desintoxicación temporal para las personas cuyos hígados necesitan tiempo para recuperarse o que están esperando donantes humanos. Los cirujanos del Hospital Xijing en Xi'an, China, realizaron el primer trasplante de un hígado no humano a un cuerpo humano. En un hito para el trasplante de órganos animales a personas, un hombre de 50 años clínicamente muerto en China se ha convertido en la primera persona en recibir un hígado de un cerdo. Con el consentimiento de la familia del hombre, los investigadores suturaron el órgano, de un cerdo miniatura modificado genéticamente, a los vasos sanguíneos del hombre, donde permaneció durante diez días. Después se le ha extirpado quirúrgicamente, dice **Dou Kefeng**, uno de los cirujanos que dirigió el trasplante en el Hospital Xijing de la Universidad Médica de la Fuerza Aérea en Xi'an.

El procedimiento tenía como objetivo probar si los órganos de cerdo modificados genéticamente podrían algún día usarse para abastecer a los hospitales para trasplantes. Solo en China, cientos de miles de personas experimentan insuficiencia hepática cada año, pero solo alrededor de 6000 recibieron un trasplante de hígado en 2022. En los últimos años, cirujanos en los Estados Unidos han trasplantado corazones de cerdo a dos personas vivas, y han trasplantado corazones y riñones a varias personas declaradas muertas porque carecen de función cerebral.

Los cirujanos de Xijing dicen que el hígado de cerdo secretaba más de 30 mililitros de bilis todos los días, una señal de que estaba funcionando. Los investigadores que se especializan en el trasplante de órganos de animales en personas, lo que se conoce como xenotrasplante, están ansiosos por ver más

detalles sobre la seguridad y los beneficios funcionales del procedimiento, y por aprender del trabajo. Esta cirugía marca la primera vez que se trasplanta un hígado de cerdo a un ser humano. Sin embargo, en enero, un equipo dirigido por el cirujano de trasplantes **Abraham Shaked**, de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia, conectó a una persona clínicamente muerta con el hígado de un cerdo modificado genéticamente ubicado fuera de su cuerpo. El órgano hizo circular la sangre de la persona durante tres días.

Es "reconfortante" ver a los investigadores que persiguen el xenotrasplante en todo el mundo, dice **Muhammad Mohiuddin**, el cirujano e investigador que dirigió los trasplantes de corazón de cerdo en personas vivas. "Es un proceso costoso, pero tiene un enorme potencial", dice Mohiuddin, quien trabaja en la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland en Baltimore y es presidente de la Asociación Internacional de Xenotrasplantes.

Luhan Yang, directora ejecutiva de Qihan Biotech en Hangzhou, China, que está desarrollando cerdos editados genéticamente como fuente de órganos, dice que espera más xenotrasplantes en personas clínicamente muertas o, por razones compasivas, en personas con enfermedades terminales en Estados Unidos, China y Europa en los próximos años. El estudio chino ofrecerá información importante sobre si los trasplantes de hígado de cerdo pueden mantener a las personas con vida, aunque solo sea por unos pocos días, dice **David Cooper**, inmunólogo de xenotrasplantes en el Hospital General de Massachusetts en Boston.

El 10 de marzo, el equipo del Hospital Xijing, que incluía a **Dou, Tao Kaishan y Wang Lin**, trasplantó un hígado de cerdo de 700 gramos a una persona que carecía de función cognitiva. La cirugía tardó aproximadamente nueve horas en realizarse. El receptor recibió un régimen diario de medicamentos inmunosupresores y su hígado original se dejó en su lugar. El hígado procedía de un cerdo miniatura Bama (*Sus scrofa domestica*) criado por la empresa Clonorgan Biotechnology en Chengdu, China. Contenía seis modificaciones genéticas. Estos desactivaron tres genes que contribuyen a la producción de tres azúcares que se encuentran en la superficie de las células de cerdo e introdujeron tres genes para proteínas humanas, para evitar que el receptor rechazara el órgano de cerdo. El cerdo fue criado en una instalación especializada libre de patógenos y dio negativo para aproximadamente una docena de patógenos, incluido *Streptococcus suis*, la cepa tipo 2 de *Mycoplasma pneumoniae* y citomegalovirus porcino. Hasta ahora, no se han visto signos de una forma inmediata de rechazo de órganos y el hígado está produciendo bilis. Los investigadores planean repetir el procedimiento en otra persona clínicamente muerta a finales de este año, y la próxima vez extirparán el hígado existente de la persona. Mohiuddin señala que, aunque las personas clínicamente muertas son un modelo útil para evaluar la viabilidad de los xenotrasplantes en personas vivas, esa utilidad es limitada, porque una vez que el cerebro de una persona cesa su actividad, sufre cambios hormonales. Y aún no está claro cuánto tiempo se puede mantener a alguien sin función cognitiva conectado a un respirador y con un órgano de cerdo donado. El caso documentado más largo fue de dos meses, que involucró un trasplante de riñón de cerdo.

Shaked también cuestiona si la cirugía es necesaria para que los hígados de cerdo sean útiles para los humanos. A diferencia del corazón, que funciona esencialmente como una bomba, el hígado realiza muchas tareas complejas, lo que hace que sea particularmente difícil de trasplantar. Un hígado de cerdo puede llevar a cabo el papel de desintoxicación y eliminación de desechos del hígado, pero Shaked no anticipa que pueda producir la amplia gama de proteínas necesarias para las otras funciones del hígado humano. Esto significa que, mientras que los xenotrasplantes de corazón y riñón se han promocionado como posibles reemplazos de órganos a largo plazo, los xenotrasplantes de hígado se consideran principalmente una solución a corto plazo para las personas con insuficiencia hepática. Podrían permitir que el hígado existente de una persona se regenere, por ejemplo, después de un daño causado por el consumo de alcohol o drogas, o podrían ganar tiempo mientras se espera

un donante de hígado humano. Como resultado, Shaked y su equipo optaron por evitar operar: conectaron un hígado de cerdo externo al receptor mediante tubos portadores de sangre. Pero Dou dice que el objetivo de su equipo es el reemplazo de órganos. Añade que trabajar en una persona permite a los investigadores recopilar muchos más datos, incluida información sobre inmunología y cambios fisiológicos.



Un primer plano del hígado de cerdo durante el procedimiento de xenotrasplante. Credit: Xijing Hospital, Air Force Medical University in Xi'an China.

Smriti Mallapaty. *Nature* 627, 710-711 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00853-8>

Deucravacitinib (Sotyktu®): nuevo tratamiento para la psoriasis

Las autoridades sanitarias europeas han aprobado Deucravacitinib (Sotyktu®) para el tratamiento de la psoriasis. Deucravacitinib inhibe selectivamente la enzima TYK2 (TYK2 pertenece a la familia de las JAK). Deucravacitinib se une al dominio regulador de TYK2, estabilizando la interacción inhibidora entre los dominios regulador y catalítico de la enzima. Esto da lugar a la inhibición alostérica de la activación mediada por receptor de TYK2 y de la cascada de funciones en las células. TYK2 media en la señalización de la interleucina-23 (IL-23), interleucina-12 (IL-12) e interferones (IFN) de tipo I, que son citocinas naturales implicadas en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Deucravacitinib inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. En pacientes con psoriasis, deucravacitinib redujo la expresión de genes asociados a psoriasis en piel psoriásica, incluyendo reducciones de los genes regulados por la vía de la IL-23 y del IFN de tipo I. Deucravacitinib redujo los niveles de IL-17A, IL-19 y β -defensina en un 47-50 %, un 72 % y un 81-84 %, respectivamente tras 16 semanas de tratamiento una vez al día.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230324158608/anx_158608_es.pdf

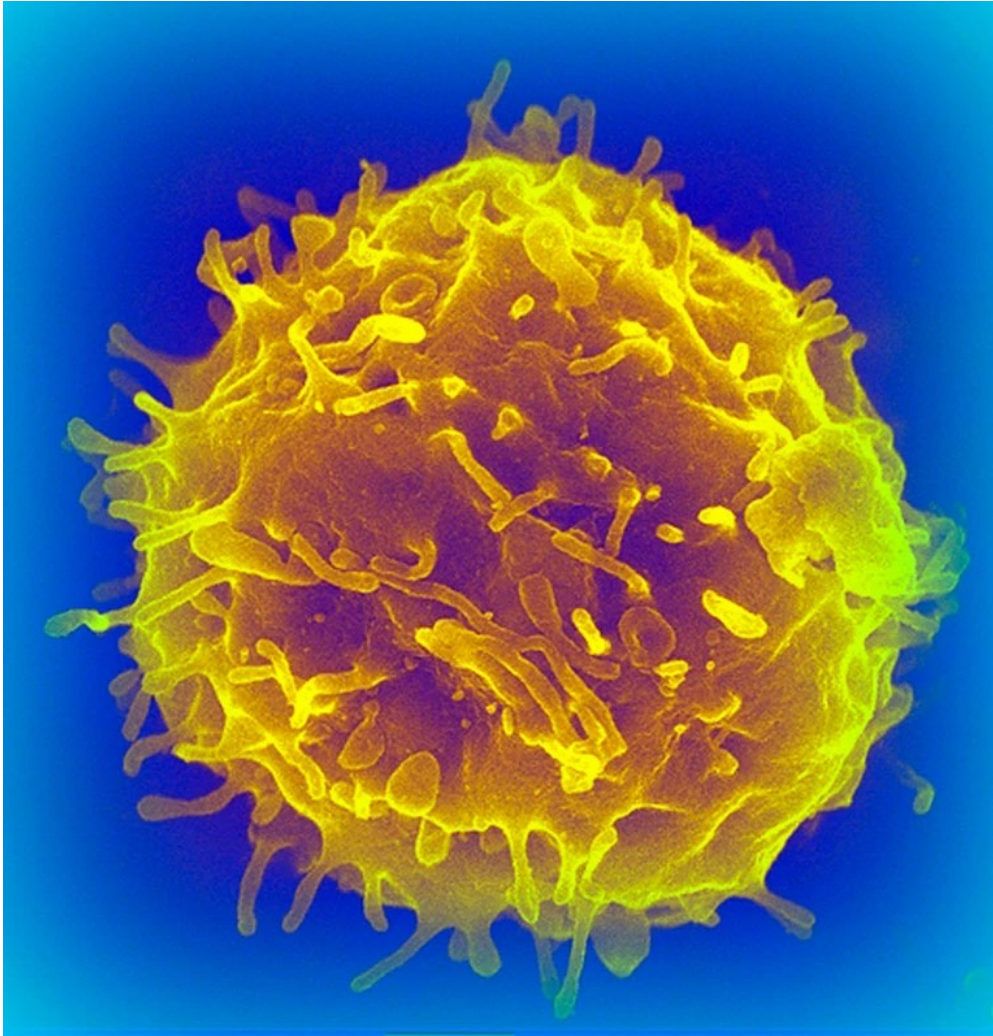
¿Cómo rejuvenecer un sistema inmune envejecido?

Los anticuerpos que se dirigen a las células madre sanguíneas pueden rejuvenecer las respuestas inmunitarias en ratones. Los ratones viejos desarrollaron sistemas inmunológicos más jóvenes después de que los científicos redujeran las células madre aberrantes en los animales envejecidos. La técnica fortaleció las respuestas de los roedores viejos a la infección viral y redujo los signos de inflamación. Este enfoque, publicado el 27 de marzo en *Nature*, trata a ratones más viejos con anticuerpos para disminuir una población de células madre que dan lugar a una variedad de otros tipos de células, incluidas las que contribuyen a la inflamación. El exceso de inflamación puede causar estragos en el cuerpo, y estas células madre proinflamatorias se vuelven dominantes a medida que los ratones y los humanos envejecen. Pasarán años antes de que el enfoque pueda probarse en humanos, pero muchos aspectos de la biología de las células madre que subyacen a la producción de células inmunitarias son similares en ratones y humanos.

Durante décadas, los investigadores del grupo de **Irv Weissman** en la Universidad de Stanford en California han rastreado minuciosamente el destino de las células madre sanguíneas. Estos reponen las reservas de glóbulos rojos (que transportan oxígeno desde los pulmones a todas las partes del cuerpo) y glóbulos blancos (que son componentes clave del sistema inmunitario).

El embarazo adelanta tu edad "biológica", pero dar a luz la hace retroceder. En 2005, Weissman y sus colegas descubrieron que las poblaciones de células madre sanguíneas cambian a medida que los ratones envejecen. En ratones jóvenes, existe un equilibrio entre dos tipos de células madre sanguíneas, cada una de las cuales alimenta a un brazo diferente del sistema inmunitario. El brazo "adaptativo" produce anticuerpos y células T dirigidas a patógenos específicos; el brazo "innato" produce respuestas generales, como la inflamación, a la infección. Sin embargo, en los ratones más viejos, este equilibrio se inclina hacia las células inmunitarias innatas proinflamatorias. Se han reportado cambios similares en las células madre sanguíneas de humanos mayores, y los investigadores especulan que esto podría conducir a una disminución de la capacidad para montar nuevas respuestas de anticuerpos y células T. Eso podría explicar por qué las personas mayores son más propensas a infecciones graves por patógenos como los virus de la influenza y el SARS-CoV-2, y por qué tienen respuestas más débiles a la vacunación que las personas más jóvenes. Si ese fuera el caso, entonces restaurar el equilibrio de las poblaciones de células madre sanguíneas también podría rejuvenecer el sistema inmunológico. El equipo probó esto mediante la generación de anticuerpos que se unen a las células madre sanguíneas que generan predominantemente células inmunitarias innatas. Luego infundieron estos anticuerpos en ratones más viejos, con la esperanza de que el sistema inmunológico destruyera las células madre unidas por los anticuerpos. El tratamiento con anticuerpos rejuveneció el sistema inmunológico de los ratones tratados. Tuvieron una reacción más fuerte a la vacunación, y fueron más capaces de defenderse de la infección viral, que los ratones más viejos que no habían recibido el tratamiento. Los ratones tratados también produjeron niveles más bajos de proteínas asociadas con la inflamación que los ratones viejos no tratados. Esta es una demostración importante de que las diferentes poblaciones de células madre sanguíneas influyen en la forma en que envejece el sistema inmunológico. Pero también es posible que el tratamiento con anticuerpos haya hecho algo más que afectar a la población dominante de células madre sanguíneas, dice **Enca Montecino-Rodríguez**, que estudia el desarrollo de los glóbulos blancos en la Facultad de Medicina David Geffen de la Universidad de California en Los Ángeles. El tratamiento también puede afectar el entorno en el que viven las células madre sanguíneas. O podría eliminar otras células envejecidas del cuerpo, o desencadenar respuestas inmunitarias que afecten la forma en que los ratones responden a las vacunas y los virus.

Weissman dice que su equipo está trabajando en un enfoque similar para reequilibrar las células madre sanguíneas humanas envejecidas. Pero incluso suponiendo una amplia financiación y sin contratiempos inesperados, pasarán al menos de tres a cinco años antes de que puedan comenzar a probarlo en personas.



Micrografía electrónica de barrido coloreada de una célula madre sanguínea. Las células madre sanguíneas generan glóbulos rojos y células inmunitarias. Credit: Science Photo Library

Heidi Ledford. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00871-6>.

Ross, J. B. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07238-x> (2024).

El embarazo adelanta la edad biológica y parir la retrasa

El embarazo crea algunos de los mismos patrones epigenéticos en el ADN que se observan en las personas mayores. Los dolores y molestias no son lo único que el embarazo comparte con el envejecimiento. Dar a luz a un bebé conduce a cambios en la distribución de ciertos marcadores químicos en el ADN de una persona embarazada, cambios similares a los que son un sello distintivo del envejecimiento. Pero una nueva investigación del 22 de marzo en *Cell Metabolism* muestra que, varios meses después de que una persona da a luz, los patrones químicos vuelven a un estado anterior. Los resultados refuerzan trabajos previos en ratones y resultados preliminares en humanos. Las etiquetas químicas analizadas en el estudio se denominan grupos metilo y se añaden al ADN en un proceso llamado metilación. Son un ejemplo del "epigenoma", características del ADN que cambian la actividad de los genes sin alterar el código genético. Los patrones de metilación del ADN se pueden utilizar para estimar la "edad biológica" de una persona, que refleja las tensiones fisiológicas que el cuerpo de una persona ha acumulado a lo largo del tiempo. Algunas investigaciones han encontrado que la edad biológica es un mejor predictor de problemas de salud, como enfermedades cardiovasculares y demencia, que la edad cronológica de una persona. Pero a diferencia de la edad cronológica, "la edad biológica es bastante flexible; es un parámetro fluido; puede subir y bajar, dice el científico biomédico **Vadim Gladyshev** de la Escuela de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts. El año pasado, su equipo publicó un estudio en *Cell Metabolism* que observó una disminución en la edad biológica después del embarazo en ratones y sugirió que podría haber un

efecto similar en humanos. El cese de varias otras condiciones estresantes también revirtió la edad biológica. El último estudio confirmó los resultados de Gladyshev y sus colegas en humanos y también mostró que no todas las personas se recuperan del embarazo en el mismo grado. Las personas que estaban en la cúspide de la obesidad antes del embarazo perdieron menos años de edad biológica en los tres meses posteriores al nacimiento que las personas que tenían un peso corporal clasificado como "normal". Las personas que amamantaron exclusivamente experimentaron una mayor reducción en la edad biológica que las que usaron fórmula o una mezcla de fórmula y leche materna. Las edades biológicas de algunas participantes eran unos años más jóvenes después del parto que al principio del embarazo. Eso es "algo que me llamó la atención", dice el biólogo **Yousin Suh** de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York, que no participó en el trabajo.

Los investigadores no midieron la edad biológica de las participantes antes del embarazo, por lo que "no podemos afirmar que se trate de un efecto de rejuvenecimiento", dice **O'Donnell**. Pero los datos son sugerentes, y le gustaría hacer un seguimiento con los participantes en el futuro.

Interpretar los hallazgos de Gladyshev y O'Donnell es complicado, dicen algunos investigadores. La metilación cambia claramente durante el embarazo, pero "nos equivocaríamos si asumiéramos que el embarazo es un estado de envejecimiento acelerado", dice **Dena Dubal**, médica-científica y especialista en envejecimiento de la Universidad de California en San Francisco. Dubal cree que la metilación podría no ser un sello distintivo del envejecimiento en el caso del embarazo, sino que podría ser la base de algunos de los cambios radicales que el cuerpo debe experimentar para mantener a un feto en crecimiento, como la expresión génica alterada. Si un estado reversible realmente puede llamarse "edad" es "un punto realmente importante", dice O'Donnell. "Tal vez a medida que comencemos a enfocarnos en el embarazo como una nueva área para la investigación del envejecimiento, tal vez haya nuevos términos y terminología que deban desarrollarse". Al final, las personas no deberían preocuparse por ningún aumento relacionado con el embarazo en su edad biológica, dicen los científicos. Dubal señala que el embarazo no debe conceptualizarse como un problema biológico, incluso para las personas que no maximizan la recuperación mediante la lactancia materna.



Una joven sostiene a su bebé recién nacido en una cama de hospital en el Centro Médico de la Universidad de Chicago.

Dar a luz hace que las marcas de ADN de una persona vuelvan a un estado más juvenil, pero esta tendencia es menos notable en los padres primerizos con obesidad. Credit: Chicago Tribune/Getty.

Saima Sidik. Nature 628, 18-19 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00843-w>.

Pham, H. et al. Cell Metab. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.02.016> (2024)

Diferencias sexuales orquestadas por andrógenos a resolución celular

Las diferencias sexuales en los rasgos complejos de los mamíferos son prevalentes y están íntimamente asociadas con los andrógenos. Sin embargo, aún se carece de un perfil molecular y celular de las diferencias sexuales y su modulación por andrógenos. **Fei Li** y colegas del Laboratorio de Sistemas Multicelulares, Centro de Excelencia en Ciencia Celular Molecular, Instituto de Bioquímica y Biología Celular de Shanghái, Academia China de Ciencias, Shanghái, construyeron un atlas transcriptómico unicelular de alta resolución que comprende más de 2.3 millones de células de 17 tejidos en *Mus musculus* y exploraron los efectos del sexo y los andrógenos en los programas moleculares y las poblaciones celulares. En particular, encontraron que la expresión génica inmune sesgada por sexo y las poblaciones de células inmunes, como las células linfoides innatas del grupo 2, fueron moduladas por andrógenos. La integración con el conjunto de datos del Biobanco del Reino Unido reveló posibles objetivos celulares y el enriquecimiento de genes de riesgo en la presentación de antígenos para enfermedades con sesgo sexual. Este estudio sienta las bases para comprender las diferencias sexuales orquestadas por los andrógenos y proporciona evidencia importante para dirigirse a la vía de los andrógenos como una estrategia terapéutica amplia para las enfermedades con sesgo sexual.

Li, F., Xing, X., Jin, Q. et al. Sex differences orchestrated by androgens at single-cell resolution. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07291-6>.

El uso de plaguicidas afecta negativamente a los abejorros en los paisajes europeos

La agricultura sostenible requiere equilibrar el rendimiento de los cultivos con los efectos de los plaguicidas en los organismos no objetivo, como las abejas y otros polinizadores de cultivos. Los estudios de campo demostraron que el uso agrícola de insecticidas neonicotinoides puede afectar negativamente a las especies de abejas silvestres, lo que lleva a restricciones sobre estos compuestos. Sin embargo, además de los neonicotinoides, se carece de pruebas de campo de los efectos de la exposición a plaguicidas en las abejas silvestres. Las abejas se encuentran con muchos pesticidas en los paisajes agrícolas y los efectos de esta exposición al paisaje en el crecimiento y desarrollo de las colonias de cualquier especie de abeja siguen siendo desconocidos. **Charlie C. Nicholson** y colegas del Departamento de Biología de la Universidad de Lund en Suecia muestran que los muchos pesticidas que se encuentran en el polen recolectado por los abejorros están asociados con un rendimiento reducido de la colonia durante la floración de los cultivos, especialmente en paisajes simplificados con prácticas agrícolas intensivas. Estos resultados de 316 colonias de *Bombus terrestris* en 106 sitios agrícolas en ocho países europeos confirman que el sistema regulatorio no previene suficientemente los impactos relacionados con los plaguicidas en organismos no objetivo, incluso para una especie polinizadora eusocial en la que el tamaño de la colonia puede amortiguar dichos impactos. Estos hallazgos respaldan la necesidad de una monitorización posterior a la aprobación tanto de la exposición como de los efectos de los plaguicidas para confirmar que el proceso regulatorio es lo suficientemente protector para limitar el daño ambiental colateral del uso de plaguicidas agrícolas.

Nicholson, C.C., Knapp, J., Kiljanek, T. et al. Pesticide use negatively affects bumble bees across European landscapes. *Nature* 628, 355–358 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06773-3>.

El Estado de Utah desafía la autoridad de la FDA y permite el tratamiento con células madre placentarias no reguladas

Utah ignora a la FDA al aprobar una ley que da luz verde a las terapias con células madre placentarias. La medida declara que se puede ignorar la agencia reguladora y dar a los pacientes tratamientos no aprobados. El estado de Utah está desafiando la autoridad de la FDA con una ley nueva e inusualmente audaz que permite a los pacientes recibir “terapias” con células madre placentarias no aprobadas. Los observadores predicen que la ley, que entrará en vigor el 1 de mayo, podría socavar significativamente la autoridad de la FDA para regular medicamentos y otros tratamientos. El nuevo estatuto, aprobado casi por unanimidad por ambas cámaras de la legislatura de Utah en febrero y firmado por el gobernador Spencer Cox (R) el mes pasado, declara que los proveedores de atención médica de Utah “pueden realizar una terapia con células madre [placentarias] que no esté aprobada por la [FDA]” siempre y cuando indiquen claramente que no está aprobado y obtengan formularios de consentimiento del paciente firmados. Los proveedores se definen como cualquier persona en una larga lista que incluye, además de médicos, naturópatas, quiroprácticos, podólogos, farmacéuticos, enfermeras y parteras, siempre y cuando su “ámbito de práctica incluya la terapia con células madre”. “Utah empodera a los pacientes, no a los burócratas, y esta legislación se centra en la fuente de células madre abundante, segura y éticamente aceptable que... potencialmente brinda alivio a los pacientes [con] órganos y tejidos dañados o enfermos”, dice el senador estatal Curtis Bramble (R), el patrocinador principal de la legislación.

Otros estados han permitido tratamientos con células madre no probados ni aprobados, que supuestamente restauran tejidos como las articulaciones, los cartílagos y el músculo cardíaco. Pero los abogados y académicos dicen que la ley de Utah representa un nuevo nivel de desafío a la FDA. Utah “básicamente está diciendo [a la FDA]: ... “Nuestros médicos pueden hacerlo, lo apruebe o no”, dice Gail Javitt, abogada especializada en leyes de la FDA en la firma Hyman, Phelps & McNamara. “Esto parece un desafío bastante descarado a la autoridad de la FDA”.

“El proyecto de ley parece pasar por alto las salvaguardias establecidas por la FDA para proteger a los pacientes y a los participantes en la investigación” al permitirles recibir productos que carecen de “evidencia convincente, o posiblemente alguna, de seguridad y eficacia”, añade Leigh Turner, bioética de la Universidad de California (UC), Irvine.

La FDA no había respondido antes de la fecha límite a las solicitudes de comentarios. El 5 de abril añadió que no había examinado la ley de Utah, por lo que no haría comentarios. Pero la agencia lo calificó de “preocupante” que los productos de células madre no aprobados pasen desapercibidos para su seguridad. “Debido a que no están aprobados por la FDA, es muy probable que los proveedores de atención médica que tratan a pacientes con estos productos y los pacientes que pueden haber sufrido daños no informen los eventos adversos”.

Las células madre adultas de tejidos como la grasa ya se utilizan en tratamientos no aprobados y en los primeros estudios clínicos que se llevan a cabo bajo la supervisión de la FDA. Las únicas terapias con células madre que la agencia ha aprobado formalmente son las células madre productoras de sangre del cordón umbilical, utilizadas en pacientes con trastornos hematológicos. Pero la placenta es una fuente más rica de células madre, que dan origen a una variedad más amplia de células de diversos tejidos: desde el hígado, el páncreas y el corazón hasta el cartílago, los huesos, los vasos sanguíneos, la sangre y los músculos. Las células, extraídas de placentas donadas, también son más fáciles de obtener que las células madre adultas y es menos probable que induzcan reacciones inmunes en los receptores. Ninguna prueba ha pasado por los grandes ensayos aleatorios en humanos que los comparan con placebos que serían necesarios para que la FDA apruebe su entrada al mercado.

Todos los tratamientos con células madre están sujetos a la regulación de la FDA a menos que las células hayan sido “mínimamente manipuladas” después de ser extraídas de un donante y estén destinadas a cumplir en el receptor la misma función que normalmente tienen en el cuerpo, como los trasplantes de médula ósea. La ley de Utah desacata el papel de la FDA al permitir que los proveedores utilicen células madre placentarias que han sido manipuladas y las inyecten en cualquier parte del cuerpo para cualquier propósito.

Utilizar la placenta como fuente de células madre “podría ser muy prometedor. [...] Pero es necesario hacerlo de forma regulada” para garantizar que el producto sea seguro y eficaz, añade Eunice Wang, oncóloga hematológica del *Roswell Park Comprehensive Cancer Center*, que fue investigadora principal en un ensayo clínico reciente que trató a pacientes con leucemia con enfermedades inmunes.

Los intereses comerciales impulsaron el desarrollo de la ley. Otra legisladora de Utah, la patrocinadora del proyecto de ley en la Cámara de Representantes, Katy Hall (R), dice que incluso antes de que se aprobara la ley, algunas de las docenas de clínicas de células madre de Utah habían estado administrando a los pacientes células madre placentarias. Un establecimiento, Docere Clinics, dirigido por un naturópata, anuncia “células y factores de crecimiento de [...] placentas donadas [...] Los tratamientos comienzan en \$25,000”). “Este tipo de tratamiento es algo que ya se está haciendo en el estado y este proyecto de ley le da mayor transparencia”, dijo Hall a sus colegas legisladores en febrero.

Otros estados que favorecen un acceso más liberal a las células madre no han llegado tan lejos como Utah. En los últimos siete años, Texas, Mississippi y Carolina del Norte promulgaron leyes que permiten que las personas con enfermedades graves, crónicas o terminales sean tratadas por un médico con terapias con células madre adultas que ya se están probando en seres humanos, aunque en Texas, tales ensayos no tienen que haber tenido lugar en los Estados Unidos. La ley de Utah, por el contrario, no exige que un médico administre las células, ni exige ninguna investigación sobre los estándares de fabricación, la seguridad, la limpieza o la eficacia.

Para desafiar la ley de Utah, la FDA probablemente enviaría una carta de advertencia a una clínica que administre la terapia. Luego, si fuera necesario, la situación se intensificaría al solicitar una orden judicial que impida a la clínica distribuir el producto. La agencia no ha rehuído este tipo de acciones en el pasado. Por ejemplo, en diciembre de 2023, envió una carta de advertencia a una empresa de Georgia, MiMedx, que comercializa “matriz de colágeno placentario” para la curación de heridas, diciéndole que el tejido es un medicamento según la definición de la FDA y que necesitaba la aprobación de la agencia para su comercialización. Y en California y Florida, solicitó medidas cautelares para prohibir a las clínicas tratar a pacientes con células madre derivadas de su grasa. Ganó la batalla judicial que siguió en Florida, pero el caso de California aún no se ha resuelto y, en última instancia, podría terminar ante la Corte Suprema de Estados Unidos.

MEREDITH WADMAN, *Science*, Vol 384, Issue 6691. doi: [10.1126/science.zxak9t1](https://doi.org/10.1126/science.zxak9t1).

Uso de la Inteligencia Artificial para acelerar los Ensayos Clínicos

Durante décadas, la potencia de cómputo siguió la ley de Moore, avanzando a un ritmo predecible. El número de componentes en un circuito integrado se duplicaba aproximadamente cada dos años. En 2012, los investigadores acuñaron el término ley de Eroom (Moore deletreado al revés) para describir el camino contrastante del desarrollo de fármacos. En los últimos 60 años, el número de medicamentos aprobados en Estados Unidos por cada mil millones de dólares en gastos de investigación y desarrollo se había reducido a la mitad cada nueve años. Ahora se pueden necesitar más de mil millones de dólares en fondos y una década de trabajo para llevar un nuevo medicamento al mercado. La mitad de ese tiempo y dinero se gasta en ensayos clínicos, que son cada vez más

grandes y complejos. Y solo uno de cada siete medicamentos que ingresan a los ensayos de fase I finalmente se aprueba.

Algunos investigadores esperan que los frutos de la ley de Moore puedan ayudar a reducir la ley de Eroom. La inteligencia artificial (IA) ya se ha utilizado para hacer grandes avances en las primeras etapas del descubrimiento de fármacos, ayudando en la búsqueda de dianas terapéuticas adecuadas y nuevos diseños de moléculas. Ahora, los científicos están empezando a utilizar la IA para gestionar los ensayos clínicos, incluidas las tareas de redacción de protocolos, reclutamiento de pacientes y análisis de datos.

La reforma de la investigación clínica es "un gran tema de interés en la industria", dice **Lisa Moneymaker**, directora de tecnología y directora de productos de Saama, una empresa de software en Campbell, California, que utiliza la IA para ayudar a las organizaciones a automatizar partes de los ensayos clínicos.

El primer paso del proceso de ensayos clínicos es el diseño del ensayo. ¿Qué dosis de medicamentos se deben administrar? ¿A cuántos pacientes? ¿Qué datos se deben recopilar sobre ellos? El laboratorio de **Jimeng Sun**, un científico informático de la Universidad de Illinois Urbana-Champaign, desarrolló un algoritmo llamado HINT (red de interacción jerárquica) que puede predecir si un ensayo tendrá éxito, basándose en la molécula del fármaco, la enfermedad objetivo y los criterios de elegibilidad del paciente. Hicieron un seguimiento con un sistema llamado SPOT (modelado predictivo secuencial de los resultados de los ensayos clínicos) que, además, tiene en cuenta cuándo se llevaron a cabo los ensayos en sus datos de entrenamiento y pondera más los ensayos más recientes. En función del resultado previsto, las compañías farmacéuticas podrían decidir modificar el diseño de un ensayo o probar un medicamento completamente diferente.

Una empresa llamada *Intelligent Medical Objects* en Rosemont, Illinois, ha desarrollado SEETrials, un método para solicitar que el gran modelo de lenguaje GPT-4 de OpenAI extraiga información de seguridad y eficacia de los resúmenes de los ensayos clínicos. Esto permite a los diseñadores de ensayos ver rápidamente cómo otros investigadores han diseñado los ensayos y cuáles han sido los resultados. El laboratorio de **Michael Snyder**, genetista de la Universidad de Stanford en California, desarrolló el año pasado una herramienta llamada CliniDigest que resume simultáneamente docenas de registros de ClinicalTrials.gov, el principal registro de ensayos médicos de Estados Unidos, agregando referencias al resumen unificado. Lo han utilizado para resumir cómo los investigadores clínicos están utilizando dispositivos portátiles como relojes inteligentes, rastreadores de sueño y monitores de glucosa para recopilar datos de los pacientes.

La parte más lenta de un ensayo clínico es el reclutamiento de pacientes, que ocupa hasta un tercio de la duración del estudio. Uno de cada cinco ensayos ni siquiera recluta el número requerido de personas, y casi todos los ensayos superan los plazos de reclutamiento esperados. A algunos investigadores les gustaría acelerar el proceso relajando algunos de los criterios de elegibilidad mientras se mantiene la seguridad. Un grupo de Stanford dirigido por **James Zou**, un científico de datos biomédicos, desarrolló un sistema llamado Trial Pathfinder que analiza un conjunto de ensayos clínicos completados y evalúa cómo el ajuste de los criterios de participación, como los umbrales para la presión arterial y los recuentos de linfocitos, afecta los cocientes de riesgo, o tasas de incidentes negativos como enfermedades graves o muerte entre los pacientes. En un estudio, lo aplicaron a ensayos de medicamentos para un tipo de cáncer de pulmón. Descubrieron que ajustar los criterios sugeridos por Trial Pathfinder habría duplicado el número de pacientes elegibles sin aumentar el cociente de riesgo. El estudio mostró que el sistema también funcionaba para otros tipos de cáncer y, de hecho, reducía los resultados dañinos porque hacía que las personas más enfermas, que tenían más que ganar con los medicamentos, fueran elegibles para el tratamiento.

La IA puede eliminar algunas de las conjeturas y el trabajo manual de la optimización de los criterios de elegibilidad. Un trabajo más reciente del laboratorio de **Sun** en Illinois ha producido AutoTrial, un método para entrenar un modelo de lenguaje grande para que un usuario pueda proporcionar una descripción de la prueba y pedirle que genere un rango de criterios apropiado para, por ejemplo, el índice de masa corporal. Una vez que los investigadores han establecido los criterios de elegibilidad, deben encontrar pacientes elegibles. El laboratorio de **Chunhua Weng**, informático biomédico de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York, ha desarrollado Criteria2Query. A través de una interfaz basada en la web, los usuarios pueden escribir los criterios de inclusión y exclusión en lenguaje natural, o ingresar el número de identificación de un ensayo, y el programa convierte los criterios de elegibilidad en una consulta formal de la base de datos para encontrar candidatos coincidentes en las bases de datos de pacientes. Weng también ha desarrollado métodos para ayudar a los pacientes a buscar ensayos. Un sistema, llamado DQueST, tiene dos partes. El primero usa Criteria2Query para extraer criterios de las descripciones de los ensayos. La segunda parte genera preguntas relevantes para los pacientes que ayudan a acotar su búsqueda. Otro sistema, TrialGPT, del laboratorio de Sun en colaboración con los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU., es un método para impulsar un modelo de lenguaje grande para encontrar ensayos apropiados para un paciente. Dada una descripción de un paciente y un ensayo clínico, primero decide si el paciente cumple con cada criterio de un ensayo y ofrece una explicación. A continuación, agrega estas evaluaciones en una puntuación de nivel de prueba. Lo hace para muchos ensayos y los clasifica para el paciente.

A menudo, los ensayos excluyen innecesariamente a poblaciones como niños, ancianos o personas embarazadas, pero la IA puede encontrar formas de incluirlos. Las personas con cáncer terminal y las que padecen enfermedades raras tienen dificultades para encontrar ensayos a los que unirse. "Estos pacientes a veces hacen más trabajo que los médicos en la búsqueda diligente de oportunidades de ensayos", dice Weng. La IA puede ayudar a emparejarlos con proyectos relevantes.

La IA también puede reducir el número de pacientes necesarios para un ensayo. Una start-up llamada Unlearn en San Francisco, California, crea gemelos digitales de pacientes en ensayos clínicos. Basándose en los datos de un paciente experimental al comienzo de un ensayo, los investigadores pueden usar el gemelo para predecir cómo habría progresado el mismo paciente en el grupo de control y comparar los resultados. Este método suele reducir el número de pacientes de control necesarios entre un 20% y un 50%, dice **Charles Fisher**, fundador y director ejecutivo de Unlearn. La empresa trabaja con varias pequeñas y grandes empresas farmacéuticas. Fisher dice que los gemelos digitales benefician no solo a los investigadores, sino también a los pacientes que se inscriben en los ensayos, porque tienen una menor probabilidad de recibir el placebo.

Los obstáculos en los ensayos clínicos no terminan una vez que los pacientes se inscriben. Las tasas de deserción escolar son altas. En un análisis de 95 ensayos clínicos, casi el 40% de los pacientes dejaron de tomar el medicamento recetado en el primer año. En un artículo de revisión reciente, los investigadores de Novartis mencionaron formas en que la IA puede ayudar. Entre ellas, el uso de datos anteriores para predecir quién tiene más probabilidades de abandonar los estudios para que los médicos puedan intervenir, o el uso de la IA para analizar vídeos de pacientes que toman su medicación para asegurarse de que no se les escapa ninguna dosis.

Los chatbots pueden responder a las preguntas de los pacientes, ya sea durante un estudio o en la práctica clínica normal. Un estudio tomó preguntas y respuestas del foro AskDocs de Reddit y le dio las preguntas a ChatGPT. Los profesionales de la salud prefirieron las respuestas de ChatGPT a las respuestas de los médicos casi el 80% de las veces. En otro estudio, los investigadores crearon una herramienta llamada ChatDoctor ajustando un gran modelo de lenguaje (LLaMA-7B de Meta) en los diálogos entre el paciente y el médico y dándole acceso en tiempo real a fuentes en línea. ChatDoctor podía responder preguntas sobre información médica que era más reciente que los datos de entrenamiento de ChatGPT.

La IA puede ayudar a los investigadores a gestionar los datos entrantes de los ensayos clínicos. Los investigadores de Novartis informaron que puede extraer datos de informes no estructurados, así como anotar imágenes o resultados de laboratorio, agregar puntos de datos ausentes (mediante la predicción de valores en los resultados) e identificar subgrupos entre una población que responde de manera única a un tratamiento. El grupo de **Zou** en Stanford ha desarrollado PLIP, un motor de búsqueda impulsado por IA que permite a los usuarios encontrar texto o imágenes relevantes dentro de grandes documentos médicos.

Para recopilar datos para un ensayo, los investigadores a veces tienen que producir más de 50 formularios de informes de casos. Una empresa en China llamada Taimei Technology está utilizando IA para generarlos automáticamente en función del protocolo de una prueba.

El costo del desarrollo de medicamentos sigue aumentando, y el tamaño y la complejidad de los ensayos clínicos son un factor importante. En las últimas dos décadas, el número de países en los que se lleva a cabo un ensayo clínico se ha duplicado con creces, y el número medio de puntos de datos recopilados ha crecido drásticamente. Hay más criterios de valoración (resultados de un ensayo clínico que ayudan a determinar la eficacia y la seguridad de una terapia experimental) y procedimientos para medir estos resultados, como análisis de sangre y evaluaciones de la actividad cardíaca. En comparación, los criterios de elegibilidad para los participantes, que incluyen datos demográficos como la edad y el sexo y si un participante es un voluntario sano o paciente, se han mantenido relativamente constantes.

Algunas empresas están desarrollando plataformas que integran muchos de estos enfoques de IA en un solo sistema. **Xiaoyan Wang**, que dirige el departamento de ciencias de la vida de Intelligent Medical Objects, codesarrolló AutoCriteria, un método para solicitar un gran modelo de lenguaje para extraer los requisitos de elegibilidad de las descripciones de los ensayos clínicos y formatearlos en una tabla. Esto informa a otros módulos de IA en su paquete de software, como aquellos que encuentran sitios de prueba ideales, optimizan los criterios de elegibilidad y predicen los resultados de los ensayos. Pronto, dice Wang, la compañía ofrecerá ChatTrial, un chatbot que permite a los investigadores preguntar sobre los ensayos en la base de datos del sistema, o qué pasaría si un ensayo hipotético se ajustara de cierta manera.

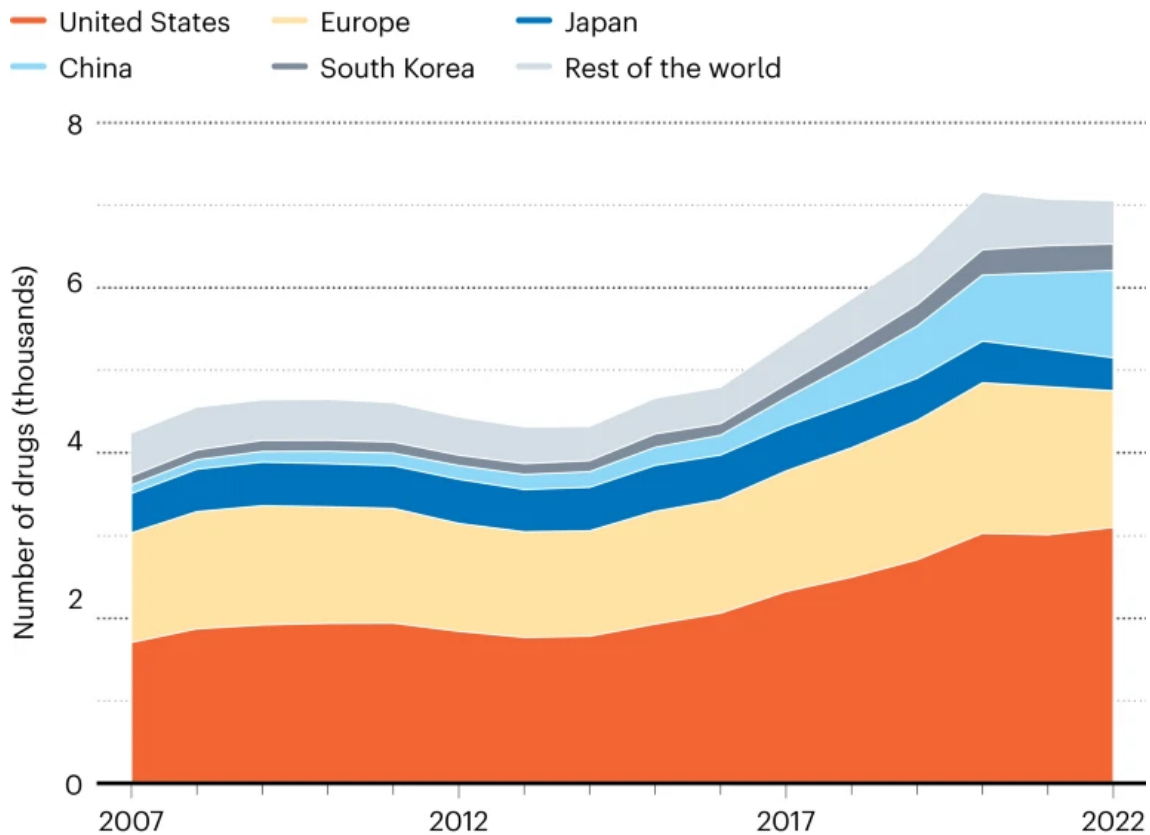
La compañía también ayuda a las empresas farmacéuticas a preparar informes de ensayos clínicos para presentarlos a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la organización que da la aprobación final para el uso de un medicamento en los Estados Unidos. Lo que la compañía llama su Revisión Sistemática Inteligente de la Literatura extrae datos de ensayos comparativos. Otra herramienta busca en las redes sociales lo que la gente dice sobre las enfermedades y los medicamentos para demostrar las necesidades insatisfechas en las comunidades, especialmente en aquellas que se sienten desatendidas. Los investigadores pueden agregar esta información a los informes.

Al comienzo de la pandemia, Saama trabajó con Pfizer en su ensayo de la vacuna contra el COVID-19. Utilizando la tecnología habilitada por IA de Saama, SDQ, "limpiaron" los datos de más de 30.000 pacientes en un corto período de tiempo. "Era el caso de uso perfecto para impulsar realmente lo que la IA podía aportar al espacio", dice Moneymaker. La herramienta marca los datos anómalos o duplicados, utilizando varios tipos de enfoques de aprendizaje automático. Mientras que los expertos pueden necesitar dos meses para descubrir manualmente cualquier problema con un conjunto de datos, este software puede hacerlo en menos de dos días.

Xiaoyan Wang señala que existen varios desafíos éticos y prácticos para el despliegue de la IA en los ensayos clínicos. Los modelos de IA pueden estar sesgados. Sus resultados pueden ser difíciles de reproducir. Requieren grandes cantidades de datos de entrenamiento, lo que podría violar la privacidad del paciente o crear riesgos de seguridad. Los investigadores podrían volverse demasiado dependientes de la IA. Los algoritmos pueden ser demasiado complejos para entenderlos. "Esta falta de transparencia puede ser problemática en los ensayos clínicos, donde comprender cómo se toman las decisiones es crucial para la confianza y la validación", dice. Un artículo de revisión reciente en el *International Journal of Surgery* afirma que el uso de sistemas de IA en ensayos clínicos "no puede tener en cuenta facultades humanas como el sentido común, la intuición y la formación médica".

GLOBAL PIPELINE

More than 7,000 drugs made it from phase I clinical trials to regulatory submission in 2022, almost 3,000 more than in 2007. The United States' slice of this global R&D pipeline has remained relatively stable, at above 40% for the past 15 years. Companies headquartered in China, meanwhile, have rapidly increased their share, from 2% in 2007 to 15% in 2022, according to analysis by IQVIA, a biotechnology company based in Durham, North Carolina.



©nature

Gráfico de área que muestra el número de medicamentos desarrollados por empresas con sede en seis países seleccionados que pasaron de los ensayos clínicos de fase I a la presentación regulatoria entre 2007 y 2022

Fuentes: IQVIA Pipeline Intelligence (Dec. 2022)/IQVIA Institute (Jan. 2023)

Matthew Hutson, *Nature* 627, S2-S5 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00753-x>.

La Inteligencia Artificial está mejorando las predicciones meteorológicas

El climatólogo **Tapio Schneider** está encantado de que el aprendizaje automático le haya quitado la monotonía de su día. Cuando comenzó a modelar cómo se forman las nubes, hace más de una década, esto implicó principalmente ajustar minuciosamente las ecuaciones que describen cómo interactúan las gotas de agua, el flujo de aire y la temperatura. Pero desde 2017, el aprendizaje automático y la inteligencia artificial (IA) han transformado su forma de trabajar. Schneider trabaja en el Instituto de Tecnología de California en Pasadena.

Los modelos climáticos convencionales son construidos manualmente desde cero por científicos como Schneider, que utilizan ecuaciones matemáticas para describir los procesos físicos mediante los cuales la tierra, los océanos y el aire interactúan y afectan al clima. Estos modelos funcionan lo suficientemente bien como para hacer proyecciones climáticas que guíen la política global. Pero los modelos dependen de potentes supercomputadoras, tardan semanas en funcionar y consumen

mucha energía. Un modelo típico consume hasta 10 megavatios/hora de energía para simular un siglo de clima. En promedio, eso es aproximadamente la cantidad de electricidad utilizada anualmente por un hogar estadounidense. Además, estos modelos tienen dificultades para simular procesos a pequeña escala, como la forma en que se forman las gotas de lluvia, que a menudo tienen un papel importante en los resultados meteorológicos y climáticos a gran escala.

La rama de la IA llamada aprendizaje automático, en la que los programas informáticos aprenden detectando patrones en conjuntos de datos, se ha mostrado prometedora en la predicción meteorológica y ahora está interviniendo para ayudar con estos problemas en la modelización del clima. "La trayectoria del aprendizaje automático para las proyecciones climáticas parece realmente prometedora", dice el científico informático **Aditya Grover** de la Universidad de California, Los Ángeles. Al igual que en los primeros días de la predicción meteorológica, hay una oleada de innovación que promete transformar la forma en que los científicos modelan el clima. Pero todavía hay obstáculos que superar, incluido convencer a todos de que los modelos basados en el aprendizaje automático están acertando con sus proyecciones. Los investigadores están utilizando la IA para la modelización climática de tres maneras principales. El primer enfoque consiste en desarrollar modelos de aprendizaje automático llamados emuladores, que producen los mismos resultados que los modelos convencionales sin tener que realizar todos los cálculos matemáticos.

En un estudio de 2023, el climatólogo **Vassili Kitsios**, de la Organización de Investigación Científica e Industrial de la Commonwealth en Melbourne (Australia), y sus colegas desarrollaron 15 modelos de aprendizaje automático que podrían emular 15 modelos de la atmósfera basados en la física. Entrenaron su sistema, llamado QuickClim, utilizando las proyecciones de los modelos físicos de la temperatura del aire en la superficie hasta el año 2100 para dos vías de concentración de carbono atmosférico: un escenario de baja y alta emisión de carbono. El entrenamiento de cada modelo tomó alrededor de 30 minutos en una computadora portátil. A continuación, los investigadores pidieron a los modelos de QuickClim que pronosticaran las temperaturas en un escenario de emisiones de carbono medias, algo que los modelos no habían visto durante el entrenamiento. Los resultados coincidían estrechamente con los de los modelos convencionales basados en la física. Una vez entrenado con los tres escenarios de emisiones, QuickClim pudo predecir rápidamente cómo cambiarían las temperaturas de la superficie global durante el siglo en muchos escenarios de emisiones de carbono, aproximadamente un millón de veces más rápido de lo que podría hacerlo el modelo convencional. QuickClim podría algún día ayudar a los responsables de la formulación de políticas explorando múltiples escenarios, que los enfoques convencionales tardarían demasiado en simular. Modelos como QuickClim no reemplazarán a los modelos basados en la física, pero podrían funcionar junto a ellos.

Otro equipo de investigadores, dirigido por el científico atmosférico **Christopher Bretherton** en el Instituto Allen de Inteligencia Artificial en Seattle, Washington, desarrolló un emulador de aprendizaje automático para un modelo atmosférico basado en la física. En un estudio de 2023, el equipo creó primero un conjunto de datos de entrenamiento para el modelo, llamado ACE, introduciendo diez conjuntos de condiciones atmosféricas iniciales en un modelo basado en la física. Para cada conjunto, el modelo basado en la física proyectó cómo cambiarían 16 variables, incluida la temperatura del aire, el vapor de agua y la velocidad del viento, durante la próxima década. Después de la capacitación, ACE pudo utilizar de forma iterativa las estimaciones de 6 horas antes en sus proyecciones para hacer pronósticos con 6 horas de anticipación, durante un período de tiempo de hasta una década. Y funcionó bien: mejor que una versión reducida del modelo basado en la física que se ejecuta a la mitad de la resolución para ahorrar tiempo y potencia de cálculo. En esa comparación, ACE predijo con mayor precisión el estado del 90% de las variables atmosféricas, funcionó 100 veces más rápido y fue 100 veces más eficiente energéticamente.

En el segundo enfoque, los investigadores están utilizando la IA de una manera más fundamental, para alimentar las entrañas de los modelos climáticos. Estos modelos de "base" se pueden ajustar posteriormente para realizar una amplia gama de tareas relacionadas con el clima y el tiempo. En un artículo de 2023, Grover e investigadores del gigante tecnológico Microsoft construyeron el primer modelo de fundación de este tipo, llamado ClimaX. Se entrenó con los resultados de cinco modelos climáticos basados en la física que simulaban el tiempo y el clima global desde 1850 hasta 2015, incluidos factores como la temperatura del aire, la presión del aire y la humedad, simulados en escalas

de tiempo de horas a años. A diferencia de los modelos de emuladores, ClimaX no se entrenó para la tarea específica de imitar un modelo climático existente.

Después de esta formación general, el equipo afinó ClimaX para realizar una amplia gama de tareas. En uno de ellos, el modelo predijo la temperatura media de la superficie, el rango de temperatura diario y las precipitaciones en todo el mundo a partir de las variables de entrada de los niveles de dióxido de carbono, dióxido de azufre, carbono negro y metano. Esta tarea se propuso en 2022 como punto de referencia para comparar modelos climáticos de IA, en un estudio realizado por el físico atmosférico **Duncan Watson-Parris**, de la Universidad de California en San Diego, y sus colegas. ClimaX predijo el estado de las variables relacionadas con la temperatura mejor que tres emuladores climáticos construidos por el equipo de Watson-Parris.

Será difícil convencer a la gente de que cualquier modelo de aprendizaje automático puede superar a los enfoques convencionales. Se desconoce el verdadero estado del clima futuro y no podemos esperar décadas para ver lo bien están funcionando los modelos. Además, es difícil interpretar la forma en que funcionan muchos de los modelos de IA, un problema conocido como la caja negra de la IA, que podría dificultar la confianza en ellos.

Un tercer enfoque es incrustar componentes de aprendizaje automático dentro de modelos basados en la física para producir modelos híbridos. La capa de nieve es difícil de predecir para los modelos climáticos convencionales, pero los modelos híbridos que combinan el aprendizaje automático y las técnicas basadas en la física han simulado con éxito la cubierta de nieve y otros procesos a pequeña escala. En este caso, los modelos de aprendizaje automático reemplazarían solo las partes de los modelos convencionales que funcionan menos bien, por lo general, el modelado de procesos a pequeña escala, complejos e importantes, como la formación de nubes, la capa de nieve y los flujos de los ríos. Estos son un "punto de fricción clave" en los modelos climáticos estándar. Estos modelos híbridos podrían funcionar mejor que los modelos puramente basados en la física, al tiempo que son más fiables que los modelos construidos íntegramente a partir de la IA.



Ilustración: Jasiek Krzysztofiak. Hurricane: Rawpixel; Globe/computer code: Pexels; Weather map: US Dept of Commerce, Weather Bureau (CC BY 2.0).

Carissa Wong. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00780-8>.

¿Puede corromperse o corromper la Inteligencia Artificial?

¿Está corrompiendo ChatGPT la revisión de trabajos científicos? Palabras reveladoras insinúan el uso de la IA. Un estudio de informes de revisión identifica docenas de adjetivos que podrían indicar texto escrito con la ayuda de chatbots. Un estudio que identificó adjetivos de moda que podrían ser características del texto escrito por IA en informes de revisión por pares sugiere que los investigadores están recurriendo a ChatGPT y otras herramientas de inteligencia artificial (IA) para evaluar el trabajo de otros. Los autores del estudio, publicado en el servidor de preimpresión arXiv el 11 de marzo, examinaron hasta qué punto los chatbots de IA podrían haber modificado las revisiones por pares de las actas de conferencias presentadas a cuatro importantes reuniones de informática desde el lanzamiento de ChatGPT. Su análisis sugiere que hasta el 17% de los informes de revisión por pares han sido modificados sustancialmente por chatbots, aunque no está claro si los investigadores utilizaron las herramientas para construir revisiones desde cero o solo para editar y mejorar los borradores escritos.

La idea de que los chatbots escriban informes de árbitros para trabajos no publicados es muy impactante dado que las herramientas a menudo generan información engañosa o fabricada, dice **Debora Weber-Wulff**, científica informática de la Universidad de Ciencias Aplicadas HTW Berlín en Alemania. Las reuniones incluidas en el estudio son la Duodécima Conferencia Internacional sobre Representaciones de Aprendizaje, que se celebrará en Viena el próximo mes, la Conferencia Anual sobre Sistemas de Procesamiento de Información Neuronal de 2023, celebrada en Nueva Orleans, Luisiana, la Conferencia de 2023 sobre Aprendizaje de Robots en Atlanta, Georgia, y la Conferencia de 2023 sobre Métodos Empíricos en el Procesamiento del Lenguaje Natural en Singapur.

Desde su lanzamiento en noviembre de 2022, ChatGPT se ha utilizado para escribir una serie de artículos científicos, en algunos casos incluso figurando como autor. De los más de 1600 científicos que respondieron a una encuesta de *Nature* de 2023, casi el 30% dijo que había utilizado la IA generativa para escribir artículos y alrededor del 15% dijo que la había utilizado para sus propias revisiones bibliográficas y para escribir solicitudes de subvenciones.

En el estudio arXiv, un equipo dirigido por **Weixin Liang**, científico informático de la Universidad de Stanford en California, desarrolló una técnica para buscar texto escrito por IA mediante la identificación de adjetivos que son utilizados con más frecuencia por la IA que por los humanos. Al comparar el uso de adjetivos en un total de más de 146 000 revisiones por pares presentadas en las mismas conferencias antes y después del lanzamiento de ChatGPT, el análisis encontró que la frecuencia de ciertos adjetivos positivos, como 'encomiable', 'innovador', 'metódico', 'intrincado', 'notable' y 'versátil', había aumentado significativamente desde que el uso del chatbot se generalizó. El estudio marcó los 100 adjetivos más desproporcionadamente utilizados.

Detectives científicos detectan el uso deshonesto de ChatGPT en artículos. Las revisiones que dieron una calificación más baja a las actas de la conferencia o que se enviaron cerca de la fecha límite, y aquellas cuyos autores tenían menos probabilidades de responder a las refutaciones de los autores, tenían más probabilidades de contener estos adjetivos y, por lo tanto, era más probable que hubieran sido escritas por chatbots al menos hasta cierto punto.

El estudio también examinó más de 25 000 revisiones por pares asociadas con alrededor de 10 000 manuscritos que habían sido aceptados para su publicación en 15 revistas de *Nature Portfolio* entre 2019 y 2023, pero no encontró un aumento en el uso de los mismos adjetivos desde el lanzamiento de ChatGPT.

Un portavoz de Springer Nature dijo que la editorial pide a los revisores que no carguen manuscritos en herramientas de IA generativa, señalando que estas todavía tienen "limitaciones considerables" y

que las revisiones pueden incluir información confidencial o de propiedad. Springer Nature está explorando la idea de proporcionar a los revisores herramientas seguras de IA para guiar su evaluación.

El aumento de la prevalencia de las palabras de moda que el estudio de Liang identificó en las revisiones posteriores a ChatGPT es "realmente sorprendente", dice Andrew Gray, oficial de apoyo a la bibliometría del University College de Londres. El trabajo le inspiró a analizar hasta qué punto algunos de los mismos adjetivos, así como una selección de adverbios, aparecen en estudios revisados por pares publicados entre 2015 y 2023. Sus hallazgos, descritos en una preimpresión de arXiv publicada el 25 de marzo, muestran un aumento significativo en el uso de ciertos términos desde que apareció ChatGPT2. El estudio estima que los autores de al menos 60.000 artículos publicados en 2023 -algo más del 1% de todos los estudios académicos publicados ese año- utilizaron chatbots hasta cierto punto. Es posible que los revisores estén usando chatbots solo para la corrección de estilo o la traducción, pero la falta de transparencia de los autores hace que sea difícil saberlo.

Weber-Wulff no cree que herramientas como ChatGPT deban usarse en ninguna medida durante la revisión por pares, y le preocupa que el uso de chatbots pueda ser aún mayor en los casos en que no se publiquen los informes de los árbitros. Las revisiones de los artículos publicados por las revistas *Nature Portfolio* utilizadas en el estudio de Liang estaban disponibles en línea como parte de un esquema transparente de revisión por pares. La revisión por pares ha sido corrompida por los sistemas de IA. El uso de chatbots para la revisión por pares también podría tener implicaciones de derechos de autor, según Weber-Wulff, porque podría implicar dar a las herramientas acceso a material confidencial e inédito. Señala que el enfoque de usar adjetivos reveladores para detectar la actividad potencial de la IA podría funcionar bien en inglés, pero podría ser menos efectivo para otros idiomas.

Chawla DS. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01051-2>.

Liang, W. et al. *Preprint at* <https://arxiv.org/abs/2403.07183> (2024).

Gray, A. *Preprint at* <https://arxiv.org/abs/2403.16887> (2024).

Creciente dimisión en masa de Editores de Revistas Científicas

A principios de marzo, los editores de la revista de lingüística *Syntax* anunciaron públicamente sus renuncias en respuesta a los cambios en el proceso de manejo de manuscritos impuestos por su editor, Wiley. "Hemos llegado a la conclusión de que nuestra posición como editores de la revista ya no es sostenible", escribieron los editores **Klaus Abels** y **Suzanne Flynn** en una carta abierta a los autores y revisores de la revista el 9 de marzo. Agregaron que las medidas diseñadas para reducir costes y abordar una acumulación de artículos, es decir, asignar tareas de corrección de estilo que anteriormente eran manejadas por la oficina editorial independiente de *Syntax* a un equipo de producción sin conocimientos especializados en lingüística, significaban que la revista "ya no podía satisfacer las necesidades de nuestra comunidad". Wiley dice que continuará publicando e invirtiendo en *Syntax*. "Todos los cambios que Wiley ha hecho en *Syntax* han sido diseñados para facilitar la publicación oportuna y de alta calidad de la revista", dice **Allyn Molina**, vicepresidenta de desarrollo editorial.

La medida es el último evento de este tipo en lo que parece ser una forma emergente de protesta: la renuncia masiva de editores académicos. En lo que va del año, los editores de cinco revistas han renunciado juntos, según un recuento no oficial del sitio web *Retraction Watch*. Esto siguió a 12 movimientos de este tipo en 2023, un gran aumento con respecto a los años anteriores (hubo 2 eventos de este tipo tanto en 2021 como en 2022). El recuento comienza en 2015, aunque se han registrado eventos anteriores. No está claro si las renuncias masivas se volverán aún más frecuentes, dice **Michael Clarke**, consultor editorial de la firma de consultoría de gestión Clarke & Esposito en Washington DC. Muchas renuncias masivas, dice Clarke, son en respuesta a cambios en los modelos

de negocio en la industria editorial. Este fue el caso de los editores y miembros del consejo editorial de la revista *Critical Public Health*, publicada por Taylor & Francis, que renunció en julio pasado. La ex coeditora en jefe de la revista, **Judith Green**, socióloga de la Universidad de Exeter, Reino Unido, dice que la medida fue impulsada en parte por los planes de la editorial de hacer que la revista sea de acceso abierto. Los editores se opusieron profundamente al modelo de procesamiento de artículos y cobros, en el que a los autores se les cobran tarifas por publicar sus artículos en acceso abierto. El equipo decidió renunciar solo después de un año de discusiones con el editor sobre modelos alternativos que no lograron llegar a un acuerdo.

"El gran tema [de las renunciadas masivas] es esta tensión de prioridades que compiten entre sí", dice **Ivan Oransky**, cofundador de Retraction Watch. "Hay editores, la mayoría de ellos con fines de lucro, que demandan y requieren un crecimiento constante porque eso es lo que requiere el mercado de valores. Hay investigadores, académicos o editores, en su mayor parte, que defienden la calidad y tal vez la profundidad y el tiempo para revisar. Esos están en la oposición". Clarke dice que puede ver por qué los editores que no están satisfechos pueden tomar el asunto en sus propias manos. "Si una comunidad académica desea controlar las decisiones comerciales de una revista, la mejor manera de hacerlo es ser propietaria de la revista", dice. "Estas renunciadas masivas fueron todos casos en los que los editores trabajaban en revistas propiedad de la editorial". "La renuncia no es tanto el punto. El punto es crear un canal alternativo de comunicación académica de alta calidad", dice Abels, investigador de lingüística en el *University College* de Londres.

Los grupos de editores que renuncian a veces fundan nuevas publicaciones, sobre las que tienen más control. Los antiguos editores de *Critical Public Health* están en proceso de crear una nueva revista llamada *The Journal of Critical Public Health*, alojada en la Red Internacional de Salud Pública Crítica en Edimburgo, Reino Unido. Un resultado similar fue el de la renuncia masiva de los editores de la revista *NeuroImage* de Elsevier en abril pasado, que desde entonces han creado otra revista alojada en la editorial sin fines de lucro MIT Press. **Stephen Smith**, ingeniero biomédico de la Universidad de Oxford (Reino Unido), fue editor jefe de *NeuroImage*, y ahora ocupa el mismo cargo en la nueva revista, *Imaging Neuroscience*, que se lanzó en julio pasado.

Abels y sus colegas planean formar una nueva revista, bajo un modelo de acceso abierto en el que no hay tarifas para los autores o lectores, alojada en la Biblioteca Abierta de Humanidades de Birkbeck, Universidad de Londres. Dice que los editores se sintieron impulsados a renunciar, pero agrega que aquellos tentados a renunciar deberían mirar más allá de usar la medida como una protesta. En su lugar, deberían centrarse en encontrar un hogar para una nueva revista y la comunidad académica. Los académicos defienden la creación de nuevas revistas que sean abiertas, sin fines de lucro y que tengan altos estándares académicos. Quizá ignoran -negligentemente- que hacer una revista cuesta dinero.

Katharine Sanderson. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00887-y>

El cambio climático contra las abejas

¿Qué efectos tendrá el cambio climático en las comunidades de insectos? Los análisis de los datos recopilados durante décadas documentan de manera sólida las consecuencias específicas de las poblaciones de abejas, y esta evidencia podría ayudar a futuros esfuerzos de conservación. Aunque la mayoría de los casos modernos de extinción se atribuyen a la pérdida de hábitat, las especies invasoras y la sobreexplotación, el cambio climático se está convirtiendo rápidamente en una amenaza importante. Las investigaciones sugieren que los extremos climáticos están contribuyendo a la disminución de las abejas, las mariposas, las moscas y las polillas y aumentando su riesgo de extinción. Sin embargo, esos resultados han sido principalmente correlacionales en lugar de proporcionar evidencia causal directa, lo que hace que las evaluaciones del estado de conservación basadas en ellos sean tenues. Dos artículos ahora dan pasos clave para llenar ese vacío de

conocimiento. En un artículo publicado en *Nature*, Kazenel et al. proporcionan pruebas de los efectos fisiológicos directos de las condiciones climáticas extremas en la estabilidad de la población de abejas a largo plazo, y **Ghisbain et al.** predicen una sorprendente disminución de los abejorros, incluso en muchas especies que actualmente figuran en la categoría de especies amenazadas de "preocupación menor" en los influyentes listados de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN).

Documentar la disminución de especies en respuesta a cambios que ocurren durante décadas, como el cambio climático, requiere conjuntos de datos a largo plazo que son extremadamente raros. Las especies de las que tenemos ese tipo de datos tienden a ser grandes y carismáticas. Para el mundo de los insectos, los abejorros cumplen ese papel. En respuesta al aumento de las temperaturas, los abejorros han mostrado contracciones en sus rangos de dispersión, disminuciones de la población y extinciones locales. Esas disminuciones se han relacionado con una falta de tolerancia fisiológica a las altas temperaturas, como se ha demostrado a través de experimentos, y debido a los límites climáticos históricos observados para estas especies. En conjunto, esos estudios proporcionan un fuerte apoyo para el papel de la temperatura en la disminución de los abejorros.

Ghisbain et al. evaluaron el efecto del clima en la idoneidad del hábitat para las poblaciones de abejorros en Europa. Los datos correspondientes al período 2000-2014 indican que muchas regiones de Europa central se están volviendo menos adecuadas para los abejorros, y algunas presentan reducciones sorprendentes en su idoneidad. Se prevé que el área geográfica de la zona inhóspita se amplíe para 2061-2080 en un escenario climático para niveles medios de emisiones de dióxido de carbono denominado vía socioeconómica (SSP), aunque los cambios adicionales en la idoneidad en una población determinada podrían no ser tan sorprendentes como los de 2000-2014. **Kazenel et al.** predicen el efecto sobre las poblaciones de 243 especies de abejas sensibles a la sequía en los Estados Unidos de un escenario climático futuro basado en niveles medios de emisiones de gases de efecto invernadero. Ghisbain et al. predijeron los cambios para los abejorros en el escenario SSP3 utilizando categorías en el sistema de clasificación de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN). Los autores examinaron 37 especies en el grupo de "preocupación menor" y 9 en los grupos de "casi amenazadas" o "vulnerables". Sin embargo, la mayoría de las especies de abejas son ecológica y evolutivamente diferentes de los abejorros. Las abejas son generalmente pequeñas y solitarias, mientras que los abejorros son relativamente grandes y sociales. Como tal, las abejas solitarias podrían responder de manera diferente al cambio climático, particularmente si sus tolerancias fisiológicas son más limitadas que las de los abejorros. Kazenel y sus colegas abordan este tema utilizando un estudio de 16 años de 339 especies de abejas, muchas de las cuales son solitarias, en tierras secas en el suroeste de los Estados Unidos. Los autores utilizaron una sólida combinación de datos sobre la variación natural del clima y pruebas experimentales para predecir qué especies se verían afectadas negativamente por el cambio climático. Proyectan que de las 243 especies que encontraron que eran sensibles a la sequía, el 46% experimentará disminuciones poblacionales con el cambio climático continuo.

Investigaciones previas en esta área se han centrado principalmente en los límites de temperatura que impedirían la supervivencia de las abejas, pero esta métrica, aunque importante, no refleja todos los efectos fisiológicos del cambio climático, como los provocados por la sequía. Las especies predichas por Kazenel et al. para persistir a pesar del cambio climático son tolerantes no sólo al calor sino también a las condiciones secas (desección). Los autores determinaron experimentalmente las tolerancias térmicas y de desecación para un subconjunto de 12 especies de abejas y encontraron que las especies que son más capaces de manejar ambas eran más resistentes al cambio climático anterior. Las 12 especies representan el 3.5% de las estudiadas por los autores, pero están repartidas por todo el árbol evolutivo de la vida (taxonómicamente diverso) y representan cinco de las siete familias de abejas encontradas a nivel mundial.

Aunque proyectar las disminuciones futuras es un paso crucial para identificar los riesgos de extinción de las especies, responder con acciones de conservación significativas sigue siendo un desafío. Muchas protecciones gubernamentales se basan en descriptores del estado de conservación, como los establecidos por la UICN. Estas métricas se basan en las disminuciones de población documentadas. Sin embargo, a medida que el cambio climático se intensifica, las especies que históricamente fueron estables podrían verse amenazadas rápidamente, lo que hace que las asignaciones actuales de estado de conservación sean engañosas. De hecho, Ghisbain et al. demuestran que la dependencia de las disminuciones pasadas es insuficiente para predecir los efectos futuros del cambio climático en los abejorros europeos. Utilizando una compilación de conjuntos de datos históricos y contemporáneos recopilados entre 1901 y 1970, y entre 2000 y 2014, los autores informan que los cambios en el clima, el uso de la tierra y el tamaño de la población humana han hecho que partes de Europa sean menos adecuadas para muchas especies de abejorros. En promedio, las disminuciones en la idoneidad del hábitat fueron relativamente bajas (4.5%), sin embargo, la idoneidad local disminuyó hasta en un 33%. Además, se prevé que esas disminuciones continúen o se intensifiquen hasta en el 76% de las especies.

Patrones similares han sido demostrados previamente; sin embargo, Ghisbain y sus colegas van un paso más allá al evaluar si el estado de conservación actual de las especies puede predecir la idoneidad del hábitat futuro. Se estima que entre el 32% y el 76% de las especies que actualmente se consideran de preocupación menor por la UICN perderán al menos el 30% de su hábitat adecuado para 2080, un nivel de disminución que las llevaría a la categoría de amenazadas. Cabe destacar que estos patrones son consistentes independientemente del enfoque (modelo de nicho o parámetros de escenarios climáticos) utilizado para estimar la idoneidad del hábitat.

Importantes factores desconocidos aún dificultan nuestra capacidad para predecir la distribución de las especies. El más importante de ellos es la dispersión. Los actuales "sitios seguros" climáticos (refugios) para los abejorros, como las regiones del este de Escandinavia, permanecen intactos en varios escenarios climáticos, pero aún no está claro si los abejorros pueden migrar a ellos. Los abejorros ocasionalmente recorren distancias extremadamente largas (hasta 200 kilómetros). Sin embargo, actualmente no sabemos lo suficiente como para predecir de manera fiable sus posibles distancias de dispersión, particularmente en paisajes variados. Sabemos aún menos sobre las capacidades de dispersión del 98% de las abejas no analizadas en ninguno de los dos estudios, lo que dificulta nuestra capacidad para proteger estos organismos cruciales.

Las abejas y los abejorros contribuyen a la producción de alimentos nutritivos y sabrosos y a ecosistemas sanos del mundo. Una disminución en casi la mitad de las especies de abejas en los próximos 50 años, como se predijo utilizando la evidencia de estos dos estudios, podría ser catastrófica para los servicios ecosistémicos que brindan estos insectos. Sin embargo, los autores de ambos artículos ofrecen estrategias alcanzables para mitigar las pérdidas: rediseños del paisaje que proporcionan "trampolín" a los refugios climáticos, el establecimiento de refugios microclimáticos en áreas de estrés y el ajuste del estado de la UICN de las especies en riesgo de disminuciones inducidas por el clima. Sin embargo, la ventana de respuesta se está cerrando rápidamente: se prevé que se produzcan extinciones locales generalizadas para 2080.

Nicole E. Miller-Struttman. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00681-w>.



eurospes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Repensando el valor del tiempo en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con anticuerpos anti-amiloide

En enero de 2023, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el lecanemab, un medicamento de anticuerpos que disminuye la acumulación de proteína β -amiloide en el cerebro, como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. La evidencia fundamental provino de un gran ensayo aleatorizado de personas con Alzheimer en etapa temprana, que afecta a alrededor de 32 millones de personas en todo el mundo. Al final de ese estudio de 18 meses, los pacientes en el grupo de placebo obtuvieron en promedio 1.66 puntos menos en una prueba estándar de demencia, que evalúa los cambios cognitivos y funcionales a lo largo del tiempo a través de entrevistas con un paciente y su cuidador. La puntuación media de los participantes tratados, en comparación, mostró un 27% de ralentización en el deterioro cognitivo. Pero, ¿es significativa esta mejora para los pacientes y sus familias?

Hay dos categorías principales de medicamentos que se usan para tratar la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones progresivas: los medicamentos sintomáticos, que tratan los síntomas, y los medicamentos modificadores de la enfermedad, que se dirigen a la causa raíz. El donepezilo y la rivastigmina, por ejemplo, son medicamentos sintomáticos que aumentan la actividad de sustancias químicas en el cerebro para compensar las disminuciones en la función cognitiva y de memoria causadas por la enfermedad de Alzheimer, pero no pueden detener su progresión. Lecanemab, desarrollado conjuntamente por la farmacéutica japonesa Eisai y la empresa estadounidense de biotecnología Biogen, se centra en el problema subyacente de la acumulación de amiloide en el cerebro y, al hacerlo, podría cambiar fundamentalmente el curso de la enfermedad. Una característica importante de los medicamentos modificadores de la enfermedad es que sus beneficios son acumulativos. Los estudios de pacientes con esclerosis múltiple, por ejemplo, han demostrado los beneficios de comenzar a tomar medicamentos modificadores de la enfermedad más temprano en el curso de la enfermedad en comparación con más tarde, incluida la mejora de las tasas de mortalidad y la reducción de la discapacidad a largo plazo. Ser capaz de cuantificar cuánto tiempo un medicamento modificador de la enfermedad puede retrasar o detener la progresión de la enfermedad de Alzheimer podría cambiar la forma en que los investigadores entienden y comunican sus beneficios.

En los estudios de posibles medicamentos modificadores de la enfermedad de Alzheimer, siempre ha existido una tensión entre poder producir un efecto de tratamiento y poder medirlo, dice **Suzanne Hendrix**, estadística y fundadora de la firma consultora de ensayos clínicos Pentara en Salt Lake City, Utah. Los ensayos clínicos generalmente inscriben a pacientes en etapa temprana, aquellos con deterioro cognitivo leve y evidencia de amiloide cerebral, porque las terapias dirigidas al amiloide tienen la mejor oportunidad de funcionar si se administran mucho antes de que la enfermedad se arraigue. Pero en las primeras etapas, los pacientes se deterioran tan gradualmente que puede ser difícil percibir el impacto de un fármaco modificador de la enfermedad mediante pruebas estandarizadas.

Hendrix y otros investigadores están explorando las métricas basadas en el tiempo como un nuevo enfoque. El ahorro de tiempo, medido como una calidad de vida prolongada después de 18 meses de tratamiento, por ejemplo, es "mucho más fácil de medir" que las diferencias puntuales en las escalas cognitivas y funcionales, dice **Lars Rau Raket**, estadístico de la sucursal de Copenhague, Dinamarca, de la compañía farmacéutica estadounidense Eli Lilly.

Para llegar a un enfoque basado en el tiempo, Hendrix y sus colegas agruparon partes de varias escalas de calificación de las pruebas estándar de demencia para desarrollar una nueva herramienta que detecta los cambios sutiles que ocurren en las primeras etapas del Alzheimer. Al concentrarse en dónde los cambios son más pronunciados en estas primeras etapas, como una disminución de la capacidad para hacer malabarismos con las tareas o recordar eventos pasados, el equipo podría rastrear la progresión de varias características clave de la enfermedad. Para medir la efectividad de los tratamientos modificadores de la enfermedad en estas características clave como unidades de tiempo, los investigadores utilizaron los resultados clínicos del placebo y trataron a los participantes en un ensayo de fase II con donanemab para reducir el amiloide. Calcularon que durante las 76 semanas que duró el ensayo, la progresión general de la enfermedad se retrasó 5.2 meses.

En un artículo publicado el año pasado, cuando trabajaba para la empresa danesa Novo Nordisk, en un laboratorio a las afueras de Copenhague, Raket adoptó un enfoque similar para calcular los efectos del tratamiento en términos de tiempo. Pero sus métodos diferían en algunos aspectos. Mientras que el trabajo de Hendrix se centró en calcular el ahorro de tiempo a través de múltiples resultados, Raket utilizó múltiples modelos para calcular el ahorro de tiempo para cada medida de resultado. La idea de los modelos basados en el tiempo parece estar ganando terreno. Se utilizaron como medidas exploratorias en un ensayo de fase III con donanemab, realizado por Eli Lilly and Company, y publicado en *JAMA* el año pasado. Eisai también mostró un análisis basado en el tiempo en una presentación de 2022 de sus datos de lecanemab de fase III en la reunión de Ensayos Clínicos sobre la Enfermedad de Alzheimer en San Francisco. En esos análisis, los participantes tratados con lecanemab tardaron 25.5 meses en alcanzar el mismo grado de empeoramiento en una prueba de demencia común que el grupo de placebo a los 18 meses, un ahorro de tiempo de 7.5 meses.

En la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer de 2023 en Ámsterdam, Raket y sus colaboradores en Estados Unidos, Canadá y Europa compararon modelos basados en el tiempo con enfoques estadísticos convencionales para enfermedades progresivas, y analizaron cómo los retrasos en la progresión de la enfermedad calculados con métodos basados en el tiempo se traducen en diferencias de tratamiento en las pruebas cognitivas estándar.

Más allá de la enfermedad de Alzheimer, los modelos que ahorran tiempo podrían aplicarse a otras afecciones progresivas, como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Los estudios sobre el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, que tienden a centrarse en eventos como retrasar la recaída o la muerte, o reducir el riesgo de ataques cardíacos, por ejemplo, son menos adecuados para los modelos que rastrean la progresión. Sin embargo, si la enfermedad cardíaca se conceptualizara como un empeoramiento gradual de la presión arterial o el colesterol con el tiempo, y se pudiera demostrar que el tratamiento disminuye la tasa de deterioro, se podría usar el enfoque de ahorro de tiempo para medir el beneficio del tratamiento.

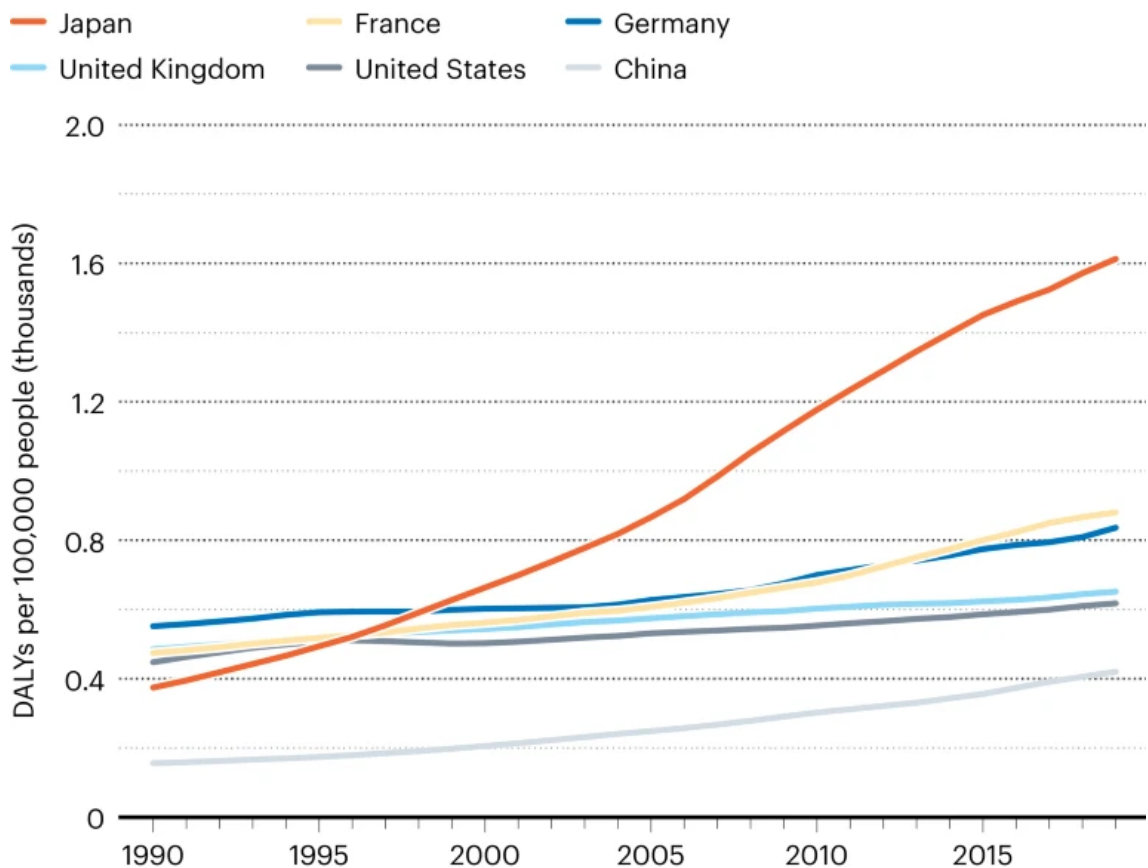
Uno de los beneficios de los métodos basados en el tiempo es que podrían ayudar a que los ensayos clínicos sean menos propensos a ser sesgados por valores atípicos, dice **Geert Molenberghs**, bioestadístico de KU Leuven y la Universidad de Hasselt, ambas en Bélgica, que colabora con Hendrix. Por ejemplo, un pequeño subconjunto de personas con enfermedad de Alzheimer temprana se deteriora con una rapidez inusual. Si estos rápidos declives están en el grupo tratado, podrían enmascarar un beneficio farmacológico, dice Molenberghs.

Las métricas basadas en el tiempo podrían tener un impacto en conversaciones más amplias con economistas de la salud y formuladores de políticas. "La idea de que se pueda tomar a alguien que ya está en la tercera edad y mantenerlo funcional y sin necesidad de atención las 24 horas del día, los 7 días de la semana, es una información increíblemente valiosa para hacer estimaciones sobre la verdadera carga o coste de la enfermedad para los cuidadores y la sociedad", dice **John Harrison**, director científico de *Scottish Brain Sciences*, un instituto de investigación en Edimburgo, Escocia.

Hay preguntas abiertas que podrían necesitar ser abordadas antes de que los modelos de ahorro de tiempo se apliquen más ampliamente en los ensayos clínicos. Una es que, aunque el tiempo avanza linealmente, no todos los puntos de esa línea son igualmente significativos. Por ejemplo, el mecanismo antiamiloides solo podría ser beneficioso en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer, dice **Ron Petersen**, neurólogo de *Mayo Clinic* en Rochester, Minnesota. "En el momento en que la persona progresa a, digamos, demencia moderada, modificar el amiloide probablemente no hará ninguna diferencia". En última instancia, a medida que más estudios "comiencen a centrarse en cuánto tiempo hemos ahorrado a las personas, todos los efectos que veamos serán más relevantes" para la vida diaria de las personas, según Hendrix.

HIGH STAKES

One disability-adjusted life year (DALY) represents the loss of the equivalent of one year of full health. A comparison of DALYs for patients with Alzheimer's disease and other dementias reveals a rapidly escalating problem in Japan. Among the world's fastest ageing societies, Japan is estimated to have more than five million people with dementia, roughly two-thirds of which is the result of Alzheimer's disease.



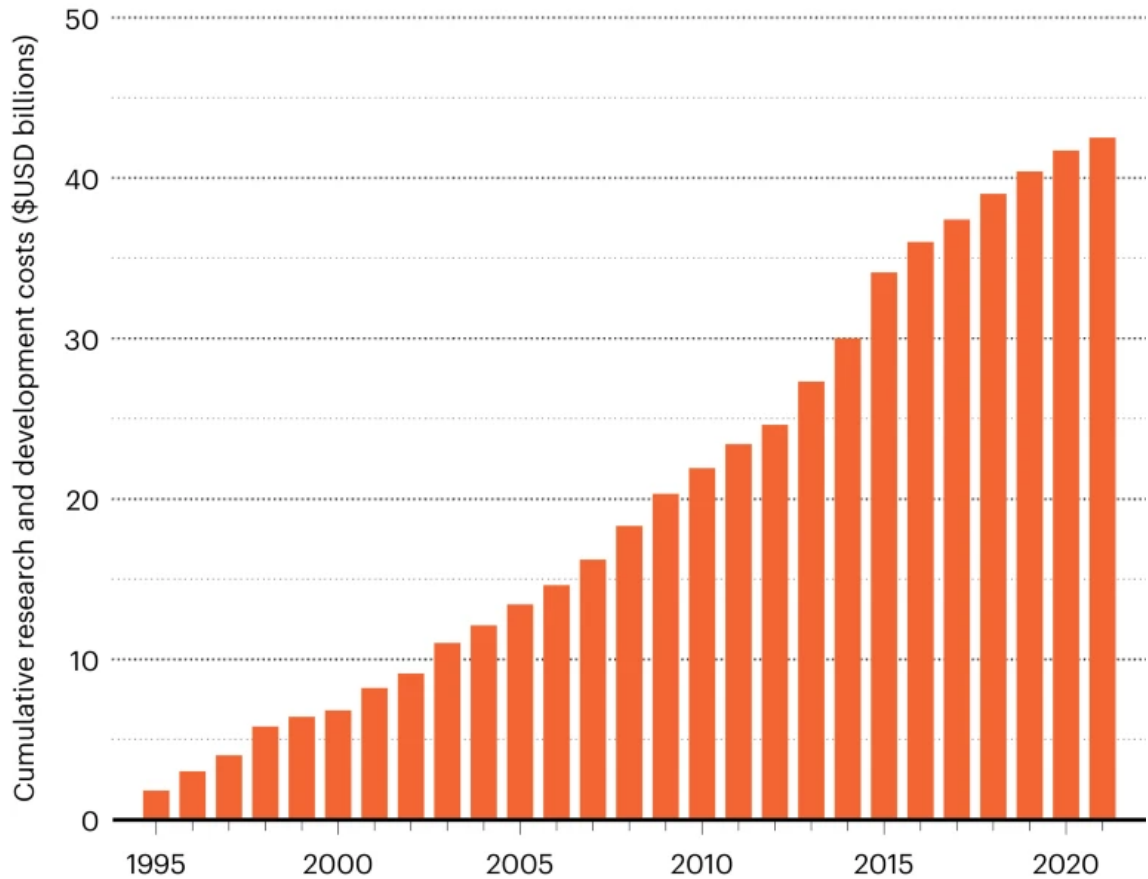
©nature

Gráfico que muestra los años de vida ajustados por discapacidad para pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias en seis países seleccionados desde 1990 hasta 2019.

Fuente: Institute for Health Metrics and Evaluation; Cummings, J. L., Goldman, D. P., Simmons-Stern, N. R., Ponton, E. *Alzheimers Dement.* 18, 469–477 (2022).

MOUNTING COSTS

Between 1995 and 2021, pharmaceutical companies spent an estimated US\$42.5 billion on Alzheimer's disease research and development, and with few new drugs to show for it. Of the 235 drug candidates that were pursued over this period, 112 remain in development, 6 have reached commercialization and 117 have been discontinued, equating to a 95% failure rate by 2021.



©nature

Gráfico de barras que muestra los costos acumulados de investigación y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer entre 1995 y 2021

Fuente: Institute for Health Metrics and Evaluation; Cummings, J. L., Goldman, D. P., Simmons-Stern, N. R., Ponton, E. *Alzheimers Dement.* 18, 469–477 (2022).

Landhuis E. *Nature* 627, S18–S20 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00756-8>.

Van Dyck, C. H. et al. *N. Engl. J. Med.* 388, 9–21 (2023).

Raket, L. L. *Stat. Med.* 41, 5537–5557 (2022).

Sims, J. R. et al. *JAMA* 330, 512–527 (2023).

Cambios en biomarcadores durante los 20 años anteriores a la manifestación clínica de enfermedad de Alzheimer

Los cambios de biomarcadores que ocurren en el período entre la cognición normal y el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer esporádica no se han investigado exhaustivamente en estudios longitudinales.

Jianping Jia y colegas de diversas instituciones chinas (Centro de Innovación para Trastornos Neurológicos, Departamento de Neurología, Hospital Xuanwu, Laboratorio Clave de Geriatria de Beijing, Centro Clínico para Enfermedades Neurodegenerativas y Deterioro de la Memoria, Centro de la Enfermedad de Alzheimer, Instituto de Trastornos Cerebrales de Beijing, Centro de Innovación Colaborativa para Trastornos Cerebrales y el Departamento de Neurología, Hospital Anding de Beijing, *Capital Medical University*, Departamento de Neurología, Hospital Jishuitan de Beijing, Departamento de Neurología, Hospital Central de Baotou, Baotou, Departamento de Psiquiatría del Hospital Popular Provincial de Zhejiang, Hangzhou, Departamento de Neurología, Segundo Hospital de la Universidad Médica de Hebei, Shijiazhuang, Shan Wang), realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en participantes cognitivamente normales que se inscribieron en el Estudio de Cognición y Envejecimiento de China desde enero de 2000 hasta diciembre de 2020. Un subgrupo de estos participantes se sometió a pruebas de líquido cefalorraquídeo (LCR), evaluaciones cognitivas e imágenes cerebrales en intervalos de 2 a 3 años. Un total de 648 participantes en quienes se desarrolló la enfermedad de Alzheimer fueron emparejados con 648 participantes que tenían cognición normal, y se analizaron las trayectorias temporales de las concentraciones de marcadores bioquímicos del LCR, las pruebas cognitivas y las imágenes en los dos grupos.

La media de seguimiento fue de 19.9 años. Los biomarcadores del LCR y de las imágenes en el grupo de la enfermedad de Alzheimer divergieron de los del grupo cognitivamente normal en el siguiente número estimado de años antes del diagnóstico: beta-amiloide (A β)42, 18 años; la proporción de A β 42 a A β 40, 14 años; tau fosforilada 181, 11 años; tau total, 10 años; cadena ligera de neurofilamentos, 9 años; volumen del hipocampo, 8 años; y deterioro cognitivo, 6 años. A medida que avanzaba el deterioro cognitivo, los cambios en los niveles de biomarcadores del LCR en el grupo de la enfermedad de Alzheimer inicialmente se aceleraron y luego se desaceleraron.

En este estudio que involucró a participantes chinos durante los 20 años anteriores al diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer esporádica, observaron la evolución temporal de los biomarcadores del LCR, los momentos antes del diagnóstico en los que divergieron de los biomarcadores de un grupo equivalente de participantes que permanecieron cognitivamente normales y el orden temporal en el que los biomarcadores se volvieron anormales. (Financiado por el Proyecto Clave de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China y otros; número de ClinicalTrials.gov, NCT03653156).

Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2024;390(8):712-722. doi:10.1056/NEJMoa2310168.

Enfermedad de Parkinson

El fármaco antidiabético lixisenatida enlentece el curso de la enfermedad de Parkinson

Un ensayo clínico sugiere que un medicamento para la diabetes relacionado con la última generación de medicamentos para la obesidad puede retrasar el desarrollo de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Los participantes que tomaron el medicamento, llamado lixisenatida, durante 12 meses no mostraron un empeoramiento de sus síntomas, una ganancia en una afección marcada por la pérdida progresiva del control motor.

Se necesita más trabajo para controlar los efectos secundarios y determinar la mejor dosis, pero los investigadores dicen que el ensayo marca otro paso prometedor en el esfuerzo de décadas para abordar el trastorno común y debilitante. El medicamento, que pertenece a la misma familia que los medicamentos para bajar de peso de gran éxito como Wegovy, ralentizó el desarrollo de los síntomas en una cantidad pequeña pero estadísticamente significativa.

"Este es el primer ensayo clínico multicéntrico a gran escala que proporciona los signos de eficacia que se han buscado durante tantos años", dice **Olivier Rascol**, investigador de Parkinson en el Hospital Universitario de Toulouse en Francia, quien dirigió el estudio.

La lixisenatida es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), lo que la convierte en parte de una gran familia de compuestos similares utilizados para tratar la diabetes y, más recientemente, la obesidad. (El medicamento para bajar de peso semaglutida, que se vende bajo la marca Wegovy, es un compuesto GLP-1).

Muchos estudios han demostrado una relación entre la diabetes y el Parkinson. Las personas con diabetes tienen alrededor de un 40% más de probabilidades de desarrollar Parkinson. Y las personas que tienen Parkinson y diabetes a menudo ven una progresión más rápida de los síntomas que las que solo tienen Parkinson. Los estudios en animales han sugerido que algunos medicamentos GLP-1, que influyen en los niveles de insulina y glucosa, pueden retrasar los síntomas del Parkinson. Ensayos más pequeños, publicados en 2013 y 2017, sugirieron que la molécula de GLP-1 exenatida, otro medicamento para la diabetes, podría hacer lo mismo en las personas.

En el último estudio, más grande, los investigadores franceses investigaron la lixisenatida en 156 personas con síntomas leves a moderados de Parkinson, todos los cuales ya tomaban el medicamento estándar para el Parkinson, levodopa, u otros medicamentos. La mitad recibió el fármaco GLP-1 durante un año y los demás recibieron un placebo. Después de 12 meses, los del grupo de control mostraron un empeoramiento de sus síntomas. Específicamente, su puntuación había aumentado en tres puntos en una escala utilizada para evaluar la gravedad del Parkinson que mide qué tan bien las personas pueden realizar tareas como hablar, comer y caminar. Los que tomaron el fármaco no tuvieron cambios en sus puntuaciones en esta escala. Pero el tratamiento sí indujo efectos secundarios. Las náuseas ocurrieron en casi la mitad y los vómitos en el 13% de las personas que tomaban el medicamento. Los resultados se publican en *The New England Journal of Medicine*.

David Standaert, neurólogo de la Universidad de Alabama en Birmingham, que no participó en el ensayo, dice que es importante saber si el efecto durará más de un año. "Todos somos cautelosos. Hay una larga historia de probar cosas diferentes en el Parkinson que finalmente no funcionaron", dice. Una diferencia de tres puntos en la puntuación de calificación es un cambio pequeño, uno que muchas personas con Parkinson tendrían dificultades para notar, dice.

La lixisenatida como tratamiento para la diabetes fue retirada del mercado estadounidense el año pasado por su fabricante Sanofi, con sede en París, por razones comerciales. Pero Standaert dice que esto no habría afectado el desarrollo de un posible tratamiento para el Parkinson, porque hay otros medicamentos GLP-1 disponibles.

Los medicamentos para la obesidad tienen otro superpoder: controlar la inflamación. Los nuevos medicamentos GLP-1 (la lixisenatida se desarrolló en la década de 2000) podrían ofrecer menos efectos secundarios y más leves o funcionar en dosis más bajas. Otra pregunta que necesita más consideración es cómo algunos medicamentos GLP-1 podrían proteger contra el Parkinson. Se sabe que los compuestos reducen la inflamación, lo que ha llevado a algunos investigadores a sugerir que previenen la pérdida constante de neuronas productoras de dopamina que impulsa la afección. Eso ofrecería un beneficio significativo sobre los tratamientos existentes, como la levodopa, que enmascaran los síntomas pero no abordan la causa subyacente. Pero este ensayo y otros no han evaluado la pérdida de neuronas. Los investigadores ahora están esperando los resultados de un gran ensayo clínico que examina los efectos de un curso de dos años de exenatida en personas con enfermedad de Parkinson. Esos datos estarán disponibles en la segunda mitad de este año, según **Tom Foltynie**, neurólogo del *University College* de Londres, en comentarios proporcionados al Centro de Medios Científicos del Reino Unido.

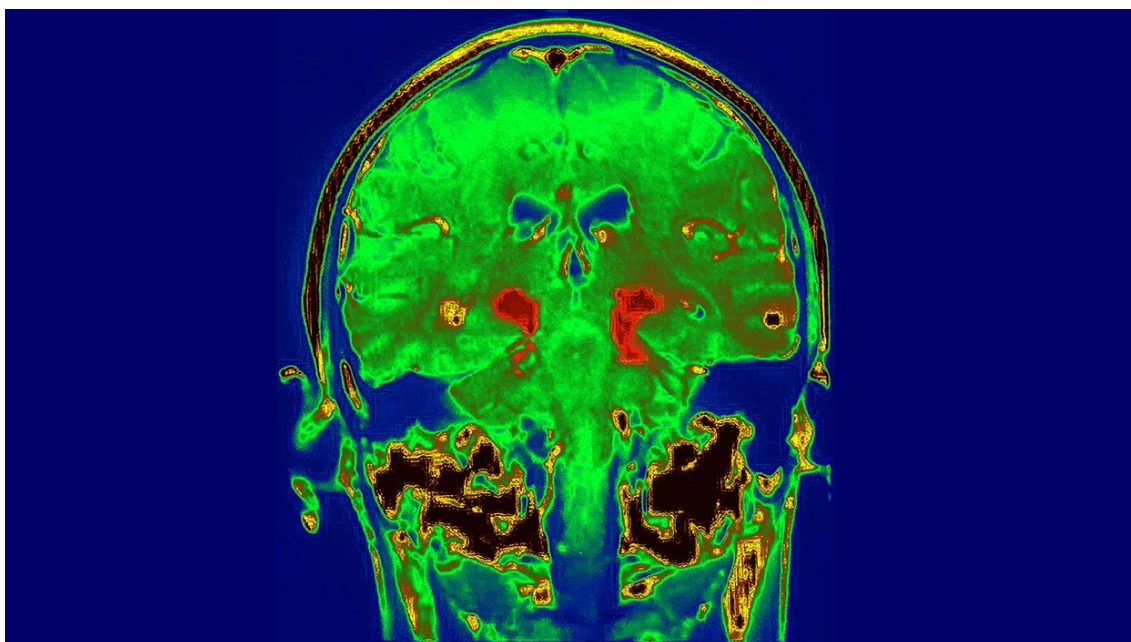


Imagen de resonancia magnética (RM) de la enfermedad de Parkinson en el cerebro humano. El cerebro (coloreado artificialmente) de una persona con la enfermedad de Parkinson. Crédito: Cavallini James/BSIP/Science Photo Library

Adam D. Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00974-0> (2024).

Meissner, W. G. et al. N. Engl. J. Med. 390, 1176-85 (2024).

Cullinane, P. W. et al. Mov. Disord. 38, 162-177 (2023).

Dahiya, S., Tisch, S. & Greenfield, J. Clin. Park. Relat. Disord. 6, 100133 (2022).

Aviles-Olmos, I. et al. J. Clin. Invest. 123, 2730-2736 (2013).

Patología de la enfermedad de Parkinson en la enfermedad inflamatoria intestinal

Un estudio publicado en *Neuropathology and Applied Neurobiology* ha encontrado evidencias de agregados de α -sinucleína, una característica patológica clave de la enfermedad de Parkinson (EP), en el intestino y el cerebro de personas y animales con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los hallazgos respaldan un modelo de EP en el que el cuerpo es primero, en el que la patología de la α -sinucleína se origina en la periferia y se propaga al cerebro a través del nervio vago.

Ana Espinosa-Oliva y sus colegas examinaron el tejido del colon de seis personas con EII y seis individuos de control de la misma edad. Observaron un aumento sustancial en la agregación de α -sinucleína fosforilada en las muestras de EII en comparación con las muestras de control. Los investigadores también obtuvieron muestras cerebrales *post-mortem* de ocho personas con EII y ocho individuos de control, y encontraron una patología prominente de α -sinucleína en el tejido ventral del mesencéfalo de aquellos con EII.

El equipo utilizó un modelo de EII en ratas inducidas por la administración oral de sulfato de dextrano sódico (DSS) para confirmar sus hallazgos. Al igual que los humanos con EII, los animales tratados con DSS desarrollaron patología de α -sinucleína en el intestino y el mesencéfalo ventral, y también mostraron degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, otra característica importante de la EP.

Para explorar más a fondo cómo la patología de la α -sinucleína asociada a la EII se propaga en el cuerpo, Espinosa-Oliva et al probaron los efectos del tratamiento con DSS en ratas que se habían sometido a una vagotomía subdiafragmática bilateral. Estas ratas desarrollaron patología de α -sinucleína en el intestino pero no en el mesencéfalo ventral, lo que sugiere que se requiere un nervio vago intacto para que la patología de la EP se propague desde el intestino inflamado al cerebro.

"Estos resultados[...] enfatizan la importancia de la inflamación periférica y el eje intestino-cerebro en el inicio de la agregación y el transporte de la α -sinucleína a la sustancia negra, lo que resulta en la neurodegeneración", concluyen los autores en su artículo. "En general, nuestro estudio revitaliza la importancia prevista del tracto gastrointestinal en el inicio de la patología de la EP y allana el camino para diferentes estrategias de investigación para definir condiciones prodrómicas e identificar nuevos biomarcadores tempranos de la EP".

Espinosa-Oliva, A. M. et al. Inflammatory bowel disease induces pathological α -synuclein aggregation in the human gut and brain. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 50, e12962 (2024)

Wood, H. Parkinson disease pathology in inflammatory bowel disease. Nat Rev Neurol 20, 203 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41582-024-00945-z>.

Monos genéticamente modificados prometen información sobre las primeras etapas del Parkinson

Cuando una persona muestra síntomas de la enfermedad de Parkinson, las neuronas de una parte de su cerebro clave para el movimiento ya han muerto silenciosamente. Para aprender cómo se desarrolla este proceso, identificar señales de advertencia y probar tratamientos, los investigadores han querido durante mucho tiempo un modelo animal de las primeras etapas de la enfermedad. Ahora pueden tener uno: una cohorte de titíes transgénicos, descritos en una conferencia sobre modelos de primates no humanos celebrada en Hong Kong el mes pasado.

Los animales, que el neurocientífico **Hideyuki Okano** de la Universidad de Keio y sus colegas crearon utilizando una proteína mutada que parece provocar el Parkinson en algunas personas, imitan fielmente el inicio y la progresión de la enfermedad, y han permitido al equipo de Okano identificar lo que podría ser un signo predictivo temprano de enfermedad en las imágenes cerebrales.

El modelo podría ser “transformador” para los estudios sobre el Parkinson, afirma el neurobiólogo **Peter Strick** de la Universidad de Pittsburgh, que asistió a la reunión organizada por la Universidad de Ciencia y Tecnología de Hong Kong, la Universidad de Stanford y la Universidad de California en San Francisco. “Necesitamos desesperadamente modelos de primates no humanos que recapitulen el inicio y la progresión naturales” de enfermedades como el Parkinson, afirma.

Se cree que el Parkinson, que afecta a unos 8.5 millones de personas, se desencadena por una combinación de factores genéticos y ambientales, como la exposición a sustancias químicas tóxicas. Se establece cuando mueren las neuronas que producen el mensajero químico dopamina en la sustancia negra, un área del cerebro que controla el movimiento. Los primeros síntomas incluyen temblores, rigidez muscular y movimientos vacilantes. Posteriormente, la enfermedad puede afectar la cognición y provocar demencia. Los investigadores creen que una causa de muerte neuronal pueden ser versiones anormales de una proteína llamada alfa-sinucleína que se pliega mal y forma grumos tóxicos en el cerebro años antes de que surjan los síntomas.

Existen modelos animales de la enfermedad, pero no imitan la extinción gradual. En cambio, la mayoría utiliza sustancias químicas para destruir neuronas en ratas o monos, imitando etapas avanzadas de enfermedades en las que ya se ha producido daño al cerebro. Para modelar etapas anteriores, el equipo de Okano utilizó un virus para administrar una variante genética que produce una proteína alfa-sinucleína mutada en embriones de tití (el rápido envejecimiento de los titíes en comparación con otros monos permite un seguimiento más eficiente de las enfermedades progresivas). El equipo implantó los embriones modificados en madres sustitutas para producir animales transgénicos.

Las tomografías por emisión de positrones de los titíes mostraron una pérdida progresiva de neuronas productoras de dopamina. Con la edad, comenzaron a mostrar los temblores, la disminución de la actividad física y los movimientos vacilantes que se observan en los pacientes humanos, y mejoraron cuando se les administró levodopa, el fármaco contra el Parkinson. Los animales incluso desarrollaron un trastorno de conducta del sueño con movimientos oculares rápidos (REM): las extremidades se agitan y gritan mientras sueñan, lo que es una señal de advertencia temprana del Parkinson.

El trabajo “es un paso de gigante” hacia un modelo de primate no humano que imite todo el proceso de degeneración, dice la neurocientífica **Michele Basso**, directora del Centro Nacional de Investigación de Primates de Washington. (Un equipo de investigación chino informó sobre la creación de monos transgénicos con una mutación alfa-sinucleína en 2014, pero no mostraron toda la gama de síntomas del Parkinson).

En busca de anomalías cerebrales tempranas, el equipo de Okano utilizó imágenes de resonancia magnética funcional para medir cambios en el flujo sanguíneo que indicaban actividad neuronal. Los titíes transgénicos mostraron una actividad inusualmente alta en el núcleo pontino, otra parte del cerebro involucrada en el control motor, incluso antes de que aparecieran los síntomas. Por otra parte, el equipo descubrió que los humanos con trastorno de conducta del sueño REM también tienen una actividad mejorada del núcleo pontino. Esta actividad “podría ser un biomarcador preclínico de la enfermedad de Parkinson”, concluyó Okano. Aún no está claro si este posible biomarcador podría

surgir antes o resultar más útil que otros que se están estudiando en humanos, como la alfa-sinucleína anormal en muestras de piel o de líquido cefalorraquídeo, u otras anomalías cerebrales detectables mediante imágenes.

Es posible que los monos tampoco modelen perfectamente la enfermedad humana. El virus que entregó el gen mutante de la alfa-sinucleína puede haber insertado aleatoriamente múltiples copias en el cromosoma del mono, produciendo potencialmente la proteína en múltiples órganos. Esos cambios, que no se observan en enfermedades humanas, podrían distorsionar los estudios que prueban los efectos de posibles terapias. Pero dada la actual escasez de modelos animales, Strick dice que los investigadores no deberían "permitir que lo perfecto sea enemigo de lo bueno."

El modelo de Parkinson se suma a otros modelos de primates para enfermedades neurológicas. En la misma reunión, el neurocientífico **Guoping Feng** del Instituto Tecnológico de Massachusetts informó sobre su esfuerzo por producir animales que exhibieran un tipo raro de autismo llamado síndrome de Phelan-McDermid editando un gen llamado *SHANK3* que está ausente o mutado en la enfermedad. Los animales desarrollaron síntomas sociales y cognitivos que mejoraron después de la terapia génica para reintroducir el gen. Jaguar Gene Therapy, con sede en Illinois, comenzará un ensayo de fase 1 del enfoque en adultos con síndrome de Phelan-McDermid a finales de este año.

El neurocientífico **Mu-ming Poo** del Instituto de Neurociencia de la Academia China de Ciencias predice que en los próximos cinco años habrá múltiples modelos de monos con "claro impacto en pruebas preclínicas de enfoques terapéuticos para enfermedades cerebrales". Los informes de Okano y Feng, añade Strick, constituyen "la vanguardia de lo que podría ser una revolución en este campo".

Dennis Normile, Science, Vol 383, Issue 6690. 26 MAR 2024. doi: 10.1126/science.zoziwj1

Esclerosis Múltiple

Endofenotipos de esclerosis múltiple

La enfermedad autoinmune esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad muy heterogénea con muchas opciones de tratamiento diferentes. Sin embargo, no está claro si ciertas características de la EM están asociadas con firmas inmunes distintas o si se beneficiarían de terapias particulares. **Gross et al.** utilizaron células mononucleares de sangre periférica y suero recolectados de dos cohortes independientes de pacientes con EM para identificar tres endofenotipos de la enfermedad. Estas firmas inmunes de sangre periférica distinguieron a los pacientes con trayectorias clínicas distintas de la enfermedad y la eficacia del tratamiento con interferón- β . Estos datos sugieren que el análisis de sangre periférica podría usarse para guiar regímenes de tratamiento personalizados para pacientes con EM.

Uno de los mayores desafíos en el manejo de la esclerosis múltiple es la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y las trayectorias de progresión. Aún queda por dilucidar si esta heterogeneidad se refleja en firmas inmunes discretas en la sangre como sustituto de la fisiopatología de la enfermedad. En consecuencia, la selección individualizada del tratamiento basada en principios inmunobiológicos todavía no es factible. Utilizando dos cohortes longitudinales multicéntricas independientes de pacientes con esclerosis múltiple temprana (n=309 descubrimiento y n=232 validación), los autores pudieron identificar tres endofenotipos inmunológicos de sangre periférica distintos mediante una combinación de citometría de flujo de alta dimensión y proteómica sérica, seguidos de agrupamiento no supervisado. Los datos longitudinales de seguimiento clínico y paraclínico recopilados para las cohortes revelaron que estos endofenotipos estaban asociados con trayectorias de inflamación *versus* daño estructural temprano de la enfermedad. La investigación de la capacidad de las inmunoterapias para normalizar las firmas inmunitarias específicas del endofenotipo reveló tamaños de efecto discretos, como lo ilustra el efecto limitado del interferón- β sobre las firmas inmunitarias relacionadas con el endofenotipo 3. En consecuencia, los pacientes que

cayeron en el endofenotipo 3 tratados posteriormente con interferón- β mostraron una mayor progresión de la enfermedad y actividad de resonancia magnética durante un seguimiento de 4 años en comparación con el tratamiento con otras terapias. Por lo tanto, los autores proponen determinar la firma inmune en sangre de un paciente antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador para facilitar la predicción de las trayectorias clínicas de la enfermedad y permitir decisiones de tratamiento personalizadas basadas en principios patobiológicos.

CATHARINA C. GROSS et al. *Multiple sclerosis endophenotypes identified by high-dimensional blood signatures are associated with distinct disease trajectories. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE*, 27 Mar 2024, Vol 16, Issue 740. DOI: [10.1126/scitranslmed.ade8560](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ade8560).

Objetivos farmacológicos para la esclerosis múltiple identificados mediante análisis de aleatorización mendeliana

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune compleja y se han desarrollado y utilizado ampliamente varias terapias para su tratamiento. Sin embargo, los medicamentos existentes para la esclerosis múltiple distan mucho de ser satisfactorios debido a que no logran suprimir las recaídas ni aliviar la progresión de la enfermedad. Todavía se necesitan nuevos objetivos farmacológicos para la prevención de la esclerosis múltiple.

Jianfeng Lin, Jiawei Zhou y Yan Xu, del Hospital de la Facultad de Medicina de la Unión de Pekín, Academia China de Ciencias Médicas y Facultad de Medicina de la Unión de Pekín, del Centro de Esclerosis Múltiple y Trastornos Relacionados, en el *Peking Union Medical College Hospital*, y del Departamento de Neurología, *Peking Union Medical College Hospital*, Academia China de Ciencias Médicas y *Peking Union Medical College*, de Beijing, en China, realizaron una aleatorización mendeliana para explorar posibles objetivos farmacológicos para la esclerosis múltiple utilizando estadísticas resumidas del Consorcio Internacional de Genética de la Esclerosis Múltiple (nCase = 47 429, nControl = 68 374) y las replicaron en el Biobanco del Reino Unido (nCase = 1356, nControl = 395 209) y Cohortes de FinnGen (nCase = 1326, nControl = 359 815). Se obtuvieron instrumentos genéticos para 734 proteínas del plasma y 154 del LCR a partir de estudios de asociación de todo el genoma publicados recientemente. Para consolidar aún más los hallazgos de la aleatorización mendeliana, se implementó la detección de causalidad inversa mediante análisis de aleatorización mendeliana bidireccional y filtrado Steiger, colocalización bayesiana y escaneo de fenotipos que buscaban asociaciones de rasgos y variantes genéticas previamente informadas. Además, se realizó la red de interacción proteína-proteína para revelar posibles asociaciones entre proteínas y/o medicamentos presentes para la esclerosis múltiple. El análisis de aleatorización mendeliano reveló seis pares de proteína y esclerosis múltiple. En plasma, el aumento por desviación estándar en FCRL3, TYMP y AHSG tuvo un efecto protector. Los odds ratios para las proteínas anteriores fueron 0.83, 0.59 y 0.88, respectivamente. En el LCR, por cada aumento de 10 veces en MMEL1 aumentó el riesgo de esclerosis múltiple, mientras que SLAMF7 y CD5L disminuyó el riesgo. Ninguna de las seis proteínas tuvo causalidad inversa. La colocalización bayesiana sugirió que FCRL3, TYMP, AHSG, MMEL1 y SLAMF7 compartieron la misma variante con la esclerosis múltiple. FCRL3, TYMP y SLAMF7 interactuaron con proteínas diana de los medicamentos actuales para la esclerosis múltiple. MMEL1 se replicó tanto en el Biobanco del Reino Unido como en las cohortes de FinnGen. Este análisis integrativo sugirió que los niveles circulantes determinados genéticamente de FCRL3, TYMP, AHSG, CSF MMEL1 y SLAMF7 tenían efectos causales sobre el riesgo de esclerosis múltiple. Estos hallazgos sugirieron que esas cinco proteínas podrían ser objetivos farmacológicos prometedores para la esclerosis múltiple y justificar una mayor investigación clínica, especialmente FCRL3 y SLAMF7.

Lin J, Zhou J, Xu Y. *Potential drug targets for multiple sclerosis identified through Mendelian randomization analysis. Brain*. 2023;146(8):3364-3372. doi:[10.1093/brain/awad070](https://doi.org/10.1093/brain/awad070).

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Esclerosis lateral amiotrófica: traducir los descubrimientos genéticos en opciones terapéuticas

Los avances recientes en las tecnologías de secuenciación y los esfuerzos de colaboración han llevado a un progreso sustancial en la identificación de las causas genéticas de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Este impulso, a su vez, ha fomentado el desarrollo de supuestas terapias moleculares. **Fulya Akçimen y colegas** del *Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health*, en Bethesda, Maryland, han revisado el conocimiento genético actual, enfatizando los descubrimientos recientes y conceptos emergentes como la implicación de distintos tipos de mutaciones, la variabilidad en genes mutados en diversos ancestros genéticos y las interacciones entre genes y medio ambiente. También han propuesto un modelo de alto nivel para sintetizar los efectos interdependientes de la genética, los factores ambientales y de estilo de vida, y el envejecimiento en una teoría unificada de la ELA. Además, han resumido el estado actual de las terapias desarrolladas sobre la base del conocimiento genético establecido para la ELA durante los últimos 30 años, y analizaron cómo el desarrollo de tratamientos para la ELA mejorará nuestra comprensión de cómo abordar otras enfermedades neurológicas.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente a las neuronas motoras, lo que provoca debilidad muscular progresiva y muerte por insuficiencia respiratoria dentro de los 2 a 5 años posteriores a la aparición de los síntomas. La palabra "amiotrófica" se deriva del griego y se refiere a la pérdida de masa muscular debido a la falta de nutrición, mientras que "esclerosis lateral" se refiere a la cicatrización o endurecimiento de la columna lateral de la médula espinal. El término "esclerosis lateral amiotrófica" fue introducido por **Jean-Martin Charcot**, quien describió el síndrome clínico hace 150 años. En consecuencia, la ELA también se conoce como "enfermedad de Charcot" en Francia, mientras que en el Reino Unido se la conoce como "enfermedad de la neurona motora". En China se le llama "jian dong ren", que significa "hombres gradualmente congelados". En los EE.UU., la enfermedad se reconoce como la enfermedad de Lou Gehrig en honor a un famoso jugador de béisbol que murió de ELA en 1941. La ELA y la demencia frontotemporal (DFT) son parte de un espectro, y la disfunción cognitiva es parte del curso de la enfermedad de ELA que fue previamente poco reconocido.

La ELA es relativamente rara, con una incidencia mundial de ~2 por 100 000 personas-año. A pesar de esta rareza, más de medio millón de personas han muerto de ELA en los 80 años transcurridos desde que Lou Gehrig pronunció su famoso discurso sobre el "hombre más afortunado" en el Yankee Stadium. El número de personas afectadas está aumentando, principalmente debido al envejecimiento de la población, y ~400 000 personas vivirán con ELA en todo el mundo para 2040. La alta tasa de mortalidad y la grave carga física asociada con la ELA han aumentado aún más la conciencia mundial sobre la enfermedad, especialmente después de la atención pública atraída por el *Ice Bucket Challenge*.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con ELA tienen antecedentes familiares de la enfermedad y hasta el momento se han identificado más de 30 genes asociados a ELA en estos casos de ELA familiar. Aunque el 90% restante de los casos son aparentemente esporádicos, en muchos casos también se describieron mutaciones patogénicas identificadas en la ELA familiar. Los estudios de agregación familiar, los estudios de gemelos y los estudios de heredabilidad basados en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) confirmaron un componente genético sustancial (61% mediante estudios de gemelos y 21% mediante GWAS) en la ELA.

Las variantes patogénicas en los genes más comunes asociados a la ELA, la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*), la proteína de unión al ADN TAR (*TARDBP*), fusionada en el sarcoma (*FUS*) y el marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (*C9orf72*), representan aproximadamente el 60% de los casos familiares y alrededor del 10% de la ELA esporádica. Esto equivale a uno de cada seis casos de ELA explicados por estos cuatro genes (ver Tabla adjunta). Más recientemente, la secuenciación del exoma completo y la secuenciación del genoma completo han identificado varios otros genes causantes de ELA hasta el punto de que ahora conocemos la mutación genética subyacente en aproximadamente tres cuartas partes de los casos de ELA familiar y una quinta parte de los casos de ELA esporádica en poblaciones de ascendencia europea.

Locus	Gene	Inheritance	Familial (%) ^a	Sporadic (%) ^a	Disease-associated mechanism	Other associated phenotypes ^b	Refs.
21q22.11	<i>SOD1</i>	Autosomal dominant, autosomal recessive, <i>de novo</i>	12	1–2	Oxidative stress, excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, axonal transport disruption	Frontotemporal dementia, spastic tetraplegia and axial hypotonia	19
22q12.2	<i>NEFH</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Axonal transport disruption	Axonal Charcot–Marie–Tooth disease type 2CC	212
2q33.1	<i>ALS2</i>	Autosomal recessive	Unknown	Unknown	Vesicular trafficking defects	Juvenile primary lateral sclerosis, infantile hereditary spastic paraplegia	213
2p13.1	<i>DCTN1</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Axonal transport disruption	Distal hereditary motor neuropathy type VIIb, Perry syndrome	214
20q13.32	<i>VAPB</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Proteostasis defects	Finkel-type spinal muscular atrophy	215
9q34.13	<i>SETX</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Altered ribostasis	Autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 1	216
3p11.2	<i>CHMP2B</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Proteostasis defects, vesicular trafficking defects	Frontotemporal dementia	217218
1p36.22	<i>TARDBP</i>	Autosomal dominant, autosomal recessive, <i>de novo</i>	4	1	Altered ribostasis, nucleocytoplasmic transport defects	Frontotemporal dementia	3839
16p11.2	<i>FUS</i>	Autosomal dominant, autosomal recessive, <i>de novo</i>	4	1	Altered ribostasis, nucleocytoplasmic transport defects	Frontotemporal dementia, essential tremor	4647
9p13.3	<i>VCP</i>	Autosomal dominant, <i>de novo</i>	1	1	Proteostasis defects	Frontotemporal dementia, Charcot–Marie–Tooth disease type 2Y, inclusion body myopathy with early-onset Paget disease	144
15q21.1	<i>SPG11</i>	Autosomal recessive	Unknown	Unknown	DNA damage	Hereditary spastic paraplegia, Charcot–Marie–Tooth disease type 2X	219
10p13	<i>OPTN</i>	Autosomal dominant, autosomal recessive	<1	<1	Autophagy, inflammation	Adult-onset primary open-angle glaucoma	220
Xp11.21	<i>UBQLN2</i>	X-linked dominant	<1	<1	Proteostasis defects	None	221
5q35.3	<i>SQSTM1</i>	Autosomal dominant	1	<1	Autophagy, inflammation	Frontotemporal dementia, distal myopathy, childhood-onset neurodegeneration with ataxia, dystonia and gaze palsy, Paget disease of bone-3	222
9p21.2	<i>C9orf72</i>	Autosomal dominant	40	7	Autophagy, global RNA alterations, intracellular trafficking defects, nucleocytoplasmic transport defects, proteostasis defects	Frontotemporal dementia	5556
17p13.2	<i>PFN1</i>	Autosomal dominant	<1	<1	Impaired axonal growth and cytoskeletal organization	None	223
7p15.2	<i>HNRNPA2 B1</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Altered ribostasis	Inclusion body myositis with early-onset Paget disease with or without frontotemporal dementia 2, multisystem proteinopathy	224
12q13.13	<i>HNRNPA1</i>	Autosomal dominant, <i>de novo</i>	Unknown	Unknown	Altered ribostasis	Inclusion body myositis with early-onset Paget disease with or without frontotemporal dementia 3, multisystem proteinopathy	224
2q35	<i>TUBA4A</i>	Autosomal dominant	<1	<1	Impaired axonal growth and cytoskeletal organization	Frontotemporal dementia	225
5q31.2	<i>MATR3</i>	Autosomal dominant	<1	<1	Altered ribostasis	Distal myopathy with vocal cord and pharyngeal weakness	226
22q11.23	<i>CHCHD10</i>	Autosomal dominant	<1	<1	Mitochondrial dysfunction	Frontotemporal dementia, spinal muscular atrophy (Jokela type), isolated mitochondrial myopathy	227
12q14.2	<i>TBK1</i>	Autosomal dominant	<1	<1	Autophagy, inflammation	Frontotemporal dementia	112
4q33	<i>NEK1</i>	Not established	2	2	DNA damage, impaired cytoskeletal organization and cell cycle	Short-rib thoracic dysplasia 6 with or without polydactylysm	112114
16p13.3	<i>CCNF</i>	Autosomal dominant	4	2	Proteostasis defects	Frontotemporal dementia	228
21q22.3	<i>CFAP410</i>	Not established	Unknown	Unknown	Impaired cytoskeletal organization	Axial spondylometaphyseal dysplasia, retinal dystrophy with macular staphyloma	107
10q22.3	<i>ANXA11</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Dysregulation of calcium homeostasis and stress granule dynamics	Inclusion body myopathy and brain white matter abnormalities	229
12q13.3	<i>KIF5A</i>	Autosomal dominant	<1	<1	Impaired cytoskeletal organization and axonal transport	Charcot–Marie–Tooth type 2, hereditary spastic paraplegia	7273
10q24.31	<i>ERLIN1</i>	Autosomal recessive	Unknown	Unknown	Dysregulation of inositol 1,4,5-trisphosphate intracellular ion channels	Hereditary spastic paraplegia	78
3p21.1	<i>GLT8D1</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Impaired ganglioside synthesis	None	230
17q21.2	<i>DNAJC7</i>	Not established	Unknown	Unknown	Not established	None	84
4p16.3	<i>HTT</i>	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Not established/nucleocytoplasmic transport defects	Huntington disease, Lopes–Maciel–Rodan syndrome	91
9q22.31	<i>SPTLC1</i>	<i>De novo</i>	Unknown	Unknown	Disruption of sphingolipid metabolism	Hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1A	9798

Akçimen F, Lopez ER, Landers JE, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: translating genetic discoveries into therapies. *Nat Rev Genet.* 2023;24(9):642–658. doi:10.1038/s41576-023-00592-y.

El exposoma de la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad mortal de degeneración de la neurona motora con una supervivencia típica de sólo 2 a 5 años desde el diagnóstico. Las causas de la ELA son multifactoriales: las mutaciones genéticas conocidas representan sólo alrededor del 70% de los casos de ELA familiar y el 15% de los casos esporádicos, y las estimaciones de heredabilidad oscilan entre el 8% y el 61%, lo que indica causas adicionales más allá de la genética. En consecuencia, ha aumentado el interés en las contribuciones ambientales al riesgo y la progresión de la ELA. La hipótesis gen-tiempo-ambiente postula que la aparición de la ELA se produce mediante una interacción de genes con exposiciones ambientales durante el envejecimiento. Una hipótesis alternativa, el modelo de múltiples pasos de la ELA, sugiere que se requieren varios impactos, al menos algunos de los cuales podrían ser ambientales, para desencadenar la aparición de la enfermedad, incluso en presencia de mutaciones asociadas a la ELA altamente penetrantes. Los estudios han tratado de caracterizar el exposoma de la ELA: la acumulación de exposiciones ambientales a lo largo de la vida que aumentan el riesgo de enfermedad y afectan la progresión. Identificar el alcance completo de los tóxicos ambientales que aumentan el riesgo de ELA aumenta la posibilidad de prevenir enfermedades eliminando o mitigando las exposiciones.

Stephen A Goutman, Masha G Savelieff, Dae-Gyu Jang, Junguk Hur y Eva L Feldman, del Departamento de Neurología de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, analizaron la evidencia de un exposoma de ELA, discutiendo las fortalezas y limitaciones de los estudios epidemiológicos que han identificado contribuciones de diversas fuentes. También estudiaron los mecanismos potenciales de toxicidad mediada por la exposición y sugirieron direcciones futuras para la investigación del exposoma de ELA.

Los estudios de las contribuciones ambientales a las enfermedades pueden examinarse a través de la lente del exposoma, que se define como la suma de todas las exposiciones ambientales a lo largo de la vida. El nombre deriva de la totalidad de todas las exposiciones y establece paralelos con otras entidades de todo el sistema, como el genoma, el transcriptoma y el epigenoma. Las exposiciones se clasifican como internas (por ejemplo, el microbioma o los inflamomas) o externas (por ejemplo, los contaminantes del medio ambiente). La exposición se produce a través de factores del estilo de vida, como la dieta, el ejercicio o el tabaquismo; ecosistemas, como viviendas o ubicación geográfica; interacciones sociales; y contacto con materiales físicos, químicos o biológicos.

Se están realizando estudios para caracterizar mejor el exposoma de ELA e identificar exposiciones ambientales que aumentan el riesgo de aparición de ELA y afectan la progresión de la enfermedad. Identificar el alcance completo de los tóxicos ambientales plantea la posibilidad de hacer que la ELA se pueda prevenir eliminando o mitigando las exposiciones.

A nivel poblacional, el concepto de exposoma de ELA se puede explorar a través de grandes estudios que intentan cuantificar las exposiciones mediante evaluaciones ambientales, cuestionarios y/o análisis de biofluidos. Comparar las respuestas al cuestionario u otras medidas de los niveles de exposición en personas con ELA y personas de control puede ayudar a identificar factores de riesgo ambientales para la ELA, dando forma así a nuestra comprensión del exposoma de la ELA. Además, grandes conjuntos de datos de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) pueden definir puntuaciones de riesgo poligénico de ELA, lo que facilita los estudios de las interacciones entre exposoma y gen.

El concepto de exposoma también se puede aplicar a nivel individual al registrar las exposiciones que ocurren durante la vida de una persona específica con una carga genética predeterminada. Los individuos experimentan distintas exposiciones dinámicas, que varían espaciotemporalmente. El exposoma puede causar una transición de “biografía a biología”, ya que las exposiciones que un individuo experimenta con el tiempo lo cambian de un estado de salud a uno de enfermedad como

resultado de interacciones con sus susceptibilidades genéticas específicas. Se prevé que generar una comprensión más profunda del exposoma de la ELA y de las interacciones entre el gen y el exposoma a partir de estudios de población nos ayudará a evaluar el riesgo individual para una persona específica (es decir, la predicción personalizada), lo que en última instancia allanará el camino para la prevención personalizada.

Varias líneas de evidencia respaldan las contribuciones ambientales al riesgo de ELA. La primera es la aparición de grupos espaciales y la premisa de que las poblaciones que viven en determinadas ubicaciones geográficas tienen un riesgo elevado de ELA debido a la presencia de tóxicos ambientales. Otro hilo de evidencia es la heredabilidad incompleta, lo que sugiere que factores más allá de las mutaciones genéticas aumentan el riesgo de ELA.

La incidencia de ELA varía en todo el mundo: las incidencias estandarizadas son comparables en toda Europa (1.89 por 100 000 personas en el norte de Europa, 1.71 por 100 000 en Europa occidental y 1.75 por 100 000 en el sur de Europa), que son similares a las de América del Norte (1.79 por 100 000), pero más altas que en América del Sur (1.59 por 100 000) y Asia (0.83 por 100 000 en Asia Oriental, 0.94 por 100 000 en Asia Occidental y 0.73 por 100 000 en Asia Meridional). Las incidencias estandarizadas más altas se encuentran en Oceanía (2.56 por 100 000 según un estudio de 1985-2006 de Nueva Zelanda) y el norte de África (2.03 por 100 000 según un estudio de 1980-1985 de Libia). Los anteriores "puntos críticos" de ELA en Guam, Nueva Guinea y partes de Japón podrían estar relacionados con una teoría temprana de la ingestión de cicadas como una causa ambiental de ELA junto con el complejo parkinsonismo-demencia. En general, el impacto variable de la ELA en todo el mundo podría estar relacionado con causas ambientales, genética y/o la disponibilidad de registros de población con recuentos precisos de casos.

La aparición de grupos espaciales de ELA se ha investigado en diferentes poblaciones. Las probabilidades de un grupo de ELA aumentan con el uso de agua de pozo y la proximidad a una masa de agua de mala calidad, por ejemplo, con floraciones de cianobacterias y niveles elevados de la neurotoxina β -N-metilamino-L-alanina (BMAA). La evidencia de un grupo espacial de ELA debe tener en cuenta los antecedentes genéticos, incluidos los efectos fundadores locales, para eliminar la posibilidad de contribuciones genéticas.

Se han encontrado desafíos adicionales para identificar grupos espaciales genuinos. Lo ideal sería obtener un historial residencial completo que abarque los años previos al diagnóstico de ELA, ya que exposiciones anteriores en un lugar diferente podrían haber desencadenado la enfermedad. Además, las encuestas frecuentemente registran direcciones residenciales, pero las exposiciones podrían haber ocurrido en un entorno ocupacional. Los avances tecnológicos, incluida la teledetección y la información espacial sobre las exposiciones (por ejemplo, la calidad del agua o la contaminación del aire a través de lecturas satelitales), junto con las herramientas analíticas, pueden perfeccionar aún más los descubrimientos.

La arquitectura genética de la ELA es compleja y está impulsada principalmente por variantes monogénicas raras. Los GWAS de grandes poblaciones de ELA han catalizado el descubrimiento de genes asociados a la ELA, pero sólo se conoce una causa genética en alrededor del 70% de los casos familiares y en el 15% de los casos esporádicos. Las mutaciones en *C9orf72*, *TARDBP* (el gen que codifica TDP43), superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) y fusionada en sarcoma (*FUS*) son las más comunes, y sus frecuencias relativas varían entre poblaciones. Por ejemplo, las mutaciones *SOD1* son más prevalentes que las mutaciones *C9orf72* en poblaciones de ELA de ascendencia asiática, mientras que ocurre lo contrario en aquellas de ascendencia europea. Sin embargo, incluso en personas portadoras de estas mutaciones altamente penetrantes, la aparición de la ELA se produce mediante un proceso de aciertos de varios pasos. Además, las mutaciones en otros genes asociados a la ELA, como la angiogenina (*ANG*), la ataxina 2 (*ATXN2*) y la dinactina 1 (*DCTN1*), no necesariamente inducen enfermedad en algunas poblaciones, sino que confieren un mayor riesgo. Estos genes de "riesgo" podrían interactuar con factores ambientales para desencadenar la ELA.

Además de la herencia monogénica, han surgido modelos oligogénicos y poligénicos de ELA. En el modelo oligogénico, el riesgo surge de la presencia de dos o más variantes potenciales asociadas a la ELA, que podrían, por ejemplo, reducir la edad de inicio. En el modelo poligénico, el riesgo surge de un perfil de numerosos SNPs, lo que aumenta la oportunidad de interacciones con el medio ambiente. De hecho, el análisis del riesgo poligénico en la ELA a través de GWAS sugiere un riesgo compartido con factores ambientales, como el tabaquismo y la intensidad del ejercicio, lo que indica que la aleatorización mendeliana de los datos de GWAS podría ser útil para comprender las exposiciones.

Las estimaciones de heredabilidad para la ELA varían desde el 8% de grandes conjuntos de datos de GWAS hasta el 61% de estudios de gemelos. En un GWAS grande, los *loci* significativos de todo el genoma contribuyeron solo en un 0.2% a la heredabilidad, lo que significa que la mayor parte del 8% de heredabilidad surgió de SNP raros por debajo de la significación de todo el genoma e indica que aún no se han identificado muchas variantes de riesgo genético de ELA. El hecho de que la heredabilidad sea incompleta sugiere que las exposiciones ambientales y las interacciones entre genes y medio ambiente contribuyen al riesgo de ELA.

El concepto de que factores no genéticos, como las exposiciones ambientales, contribuyen al riesgo de ELA se formuló por primera vez en un artículo de hipótesis de 1973, que afirmaba que los factores secundarios se cruzan con factores genéticos para influir en el riesgo de ELA. Cuándo y cómo actúan las exposiciones ambientales para desencadenar enfermedades sigue siendo una cuestión crucial. La hipótesis gen-tiempo-ambiente propone que el inicio de la ELA está determinado por exposiciones ambientales superpuestas al perfil genético de una persona a lo largo del tiempo. En este modelo, la carga genética de un individuo está predeterminada al nacer mediante el riesgo monogénico, oligogénico o poligénico. La carga genética contribuye a la patología de la enfermedad a nivel celular con el envejecimiento, junto con la carga ambiental (dosis y frecuencia de exposiciones). Con una carga ambiental constante, los individuos con una carga genética más alta alcanzarán el umbral de enfermedad antes que un individuo con una carga genética más baja. Por el contrario, con una carga genética constante, los individuos expuestos a una carga ambiental más alta alcanzarán el umbral de enfermedad a una edad más temprana que un individuo con una carga ambiental más baja. Por lo tanto, la aparición de ELA está dictada por la carga tanto genética como ambiental que conlleva el envejecimiento.

Un concepto similar se resume en el modelo de múltiples pasos de la ELA, que postula que se requieren múltiples golpes o pasos, posiblemente de origen ambiental, para iniciar la ELA. Este modelo de ELA se basa en el modelo de Armitage-Doll para el cáncer, que deriva el número de pasos trazando el logaritmo de la incidencia frente al logaritmo de la edad, basándose en la premisa de que la incidencia es proporcional al producto de los riesgos de someterse al primer paso y pasos subsiguientes. El primer análisis de varios pasos publicado para la ELA calculó seis pasos para el inicio de la enfermedad. Estudios posteriores, en su mayoría de ELA esporádica, confirmaron un proceso de seis pasos en las poblaciones australianas y japonesas, pero sólo cinco pasos en las poblaciones surcoreanas. El diferente número de pasos para la ELA esporádica en diferentes poblaciones podría reflejar distintos antecedentes genéticos y/o exposiciones ambientales. El análisis de casos de ELA con mutaciones conocidas indica que se necesitan múltiples pasos para desencadenar la ELA, incluso para mutaciones penetrantes, como *SOD1* (dos pasos), *C9orf72* (tres pasos) y *TARDBP* (cuatro pasos).

Si los factores ambientales, como los pesticidas y los metales pesados, contribuyen al riesgo de ELA, los SNPs en los genes que codifican enzimas desintoxicantes, como la paraoxonasa 1 (*PON1*) o la deshidratasa del ácido δ -aminolevulínico (*ALAD*), podrían aumentar el riesgo de ELA. Hasta la fecha, no existe una concordancia clara entre los estudios, posiblemente porque consideraron la genética por separado de las exposiciones, y ambas deben evaluarse simultáneamente si la ELA surge de interacciones entre genes y medio ambiente.

Goutman SA, Savellieff MG, Jang DG, Hur J, Feldman EL. The amyotrophic lateral sclerosis exposome: recent advances and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(10):617-634. doi:10.1038/s41582-023-00867-2

Esquizofrenia

Síntomas negativos en la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave que se presenta como una combinación de síntomas positivos, como alucinaciones y delirios; disfunción cognitiva, como déficits en la memoria y la función ejecutiva; y síntomas negativos, como abulia, alogia y déficits expresivos. Los pacientes con esquizofrenia presentan una heterogeneidad sustancial en términos de características clínicas, respuesta al tratamiento y pronóstico a largo plazo, y los intentos de mapear esta heterogeneidad han sido un desafío. Esto probablemente manifiesta una heterogeneidad biológica y genética subyacente, ya que los estudios de imágenes funcionales han sugerido interrupciones en los circuitos entre varias regiones expresadas de manera diferencial en varios pacientes, mientras que los estudios estructurales han mostrado variaciones en el volumen de materia blanca y gris entre pacientes con esquizofrenia *versus* controles sanos.

Como los subtipos tradicionales de esquizofrenia tienen poco arraigo en la neurobiología, han sido reemplazados por un enfoque dimensional para comprender las variaciones entre los pacientes en términos de síntomas positivos, negativos y cognitivos y sus circuitos neuronales y neurobiología subyacentes. Entre estos dominios de síntomas, los síntomas negativos son una característica central de la esquizofrenia que son predominantes, duraderos y clínicamente relevantes en hasta el 60% de los pacientes. A menudo son los primeros síntomas en aparecer y pueden disminuir significativamente la capacidad de los pacientes para funcionar en la vida diaria. Los síntomas negativos se pueden clasificar en primarios, que son intrínsecos a la fisiopatología subyacente del trastorno, y secundarios, que son síntomas que ocurren debido a comorbilidades, efectos adversos del tratamiento o factores ambientales. Detectar la causa subyacente de los síntomas negativos puede resultar particularmente problemático cuando los pacientes reciben tratamiento con antipsicóticos que pueden provocar síntomas negativos secundarios (p. ej., disforia, disminución de la expresión). Cuando los síntomas son secundarios al tratamiento antipsicótico, es posible que la disminución de la dosis pueda mejorar estos síntomas; sin embargo, si los síntomas negativos son primarios del trastorno subyacente, reducir la dosis de antipsicótico puede ser perjudicial y siempre debe hacerse con gran precaución. Independientemente de la raíz del problema, los pacientes con síntomas negativos más prominentes tienen peores resultados funcionales, observándose correlaciones entre los síntomas negativos y el deterioro del funcionamiento ocupacional, doméstico y recreativo, así como dificultades en las relaciones. Actualmente, no hay terapias farmacológicas aprobadas específicamente para tratar los síntomas negativos, lo que hace que esta sea una necesidad insatisfecha.

Aunque los síntomas negativos son una de las cinco dimensiones centrales de la psicopatología subyacente a la esquizofrenia dentro del DSM-V, también se pueden observar en trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastornos con psicosis comórbida, trastorno de personalidad paranoide y trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson y Alzheimer. Dentro de estos trastornos, los síntomas negativos pueden diferir en si son persistentes o transitorios o primarios o secundarios (p. ej., asocialidad en el trastorno de personalidad paranoide debido a la desconfianza hacia los demás). Debido a que se cree que aspectos idénticos o similares de los síntomas negativos en estos trastornos están impulsados por anomalías comparables en la neurofisiología y los circuitos, las investigaciones transdiagnósticas de los síntomas negativos pueden ser útiles para mejorar nuestra comprensión de esta dimensión de los síntomas.

Nuevos Tratamientos

Todavía existe una necesidad insatisfecha de tratamientos para la esquizofrenia con mayor eficacia en los síntomas negativos, a pesar de los esfuerzos sustanciales. Aunque el bloqueo del receptor de dopamina ofrece eficacia para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia, no es eficaz para mejorar los síntomas negativos primarios. La investigación del glutamato en la fisiopatología de la

esquizofrenia se inició en un principio por las propiedades psicotomiméticas de los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). El apoyo al papel del glutamato en los síntomas negativos surgió del hallazgo de que los antagonistas de NMDA, como la ketamina, provocan síntomas negativos en voluntarios sanos. Posteriormente, los hallazgos genéticos han respaldado la hipótesis de que las anomalías glutamatérgicas desempeñan un papel más importante en la esquizofrenia. Investigaciones adicionales sugirieron que los cambios en la transmisión neuronal mediada por el receptor corticolímbico NMDA modulan la transmisión dopaminérgica descendente mediante la excitación de las estructuras estriatales asociadas con los síntomas positivos de la psicosis. Las dos categorías de medicamentos moduladores del glutamato para la esquizofrenia que se han explorado son tratamientos destinados a aumentar la señalización de NMDA y tratamientos que reducen el glutamato sináptico, que aumenta en respuesta a la hipofunción del glutamato debido a déficits ascendentes en la señalización de NMDA.

El enfoque actual en el desarrollo de tratamientos ha sido aumentar la neurotransmisión dependiente de NMDA. La primera generación de compuestos se centró en el coagonista obligatorio glicina. Como los receptores NMDA requieren que se activen tanto el glutamato como la glicina, los inhibidores de la recaptación de glicina pueden mejorar la transmisión glutamatérgica al aumentar las concentraciones de glicina dentro de la sinapsis. Durante el desarrollo de estos compuestos, la mayoría de los tratamientos mostraron cierta evidencia de eficacia en los ensayos de fase 2, pero luego fracasaron en la fase 3 o fueron abandonados. Los factores que pueden haber contribuido a la falta de éxito en estos ensayos incluyen la ausencia de cualquier estratificación por aprendizaje de recompensa conductual o biomarcadores genéticos (GRIN2A) y la falta de un control de calidad estricto. Además, se ha informado que la memantina, moduladora de NMDA, es un posible tratamiento contra los síntomas negativos; sin embargo, el único ensayo controlado encontró un efecto pequeño en pacientes tratados con clozapina.

Se están desarrollando otros compuestos centrados en mejorar el funcionamiento de NMDA, incluidos los inhibidores de la D-aminoácido oxidasa (DAAO); sin embargo, un estudio de fase 2 de TAK-831 (luvadaxistat), un inhibidor de DAAO, no cumplió con su criterio de valoración principal de mejora con respecto al placebo en el cambio desde el inicio en los síntomas negativos. Curiosamente, otro inhibidor de la recaptación de glicina, BI 425809, ha demostrado efectos sobre los déficits cognitivos pero no sobre los síntomas negativos, lo que indica que dichos compuestos también pueden afectar dominios de síntomas distintos de los síntomas negativos. Si bien los síntomas negativos y los déficits cognitivos se consideran dominios separados de la psicopatología de la esquizofrenia, ambos contribuyen al funcionamiento en el mundo real, y la mejora en un dominio puede tener un efecto positivo en otro.

Los nuevos objetivos de tratamiento también incluyen receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) y receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR), ya que los primeros estudios demostraron que la activación de estos daba como resultado efectos antipsicóticos/procognitivos en modelos animales, así como mejoras en los síntomas positivos y cognitivos en pacientes con esquizofrenia. Desafortunadamente, los resultados con $\alpha 7$ -nAChR y agonistas no han sido concluyentes y, en general, no han tenido efectos significativos sobre la función cognitiva o los síntomas negativos. Si bien los estudios con agonistas de mAChR, como la xanomelina, han tenido un poco más de éxito en términos de mostrar mejoras significativas en la puntuación total de la PANSS y tendencias hacia mejoras en los síntomas negativos, también se produjeron efectos secundarios colinérgicos significativos. Un estudio reciente de eficacia y seguridad de xanomelina combinada con trospio, un anticolinérgico periférico que se agregó para reducir los efectos adversos colinérgicos, mostró mejoras significativas tanto en la subpuntuación de síntomas negativos de la PANSS como en la puntuación de síntomas negativos de Marder de la PANSS en comparación con el placebo durante 5 semanas de tratamiento. Los eventos adversos anticolinérgicos fueron mayores en el grupo de tratamiento activo *versus* placebo; sin embargo, las interrupciones fueron similares en todos los grupos. Es de destacar que este fue un estudio en pacientes hospitalizados con una exacerbación

aguda de síntomas positivos y, en este escenario, las evaluaciones de los síntomas negativos son muy problemáticas y confusas por la presencia de síntomas positivos. Por lo tanto, la validez de este hallazgo aún debe demostrarse en ensayos más prolongados y de mayor tamaño que utilicen una población de pacientes adecuada. Recientemente, se publicaron resultados positivos del estudio de fase 3 que utilizó la combinación de xanomelina/trospio; por lo tanto, pronto será posible evaluar con más detalle los efectos de la xanomelina sobre los síntomas negativos.

Emraclidina (CVL-231) es un modulador alostérico positivo selectivo de M4 muscarínico en desarrollo para la esquizofrenia. Un pequeño estudio de fase 1b en pacientes con esquizofrenia con exacerbación aguda demostró efectos antipsicóticos estadística y clínicamente significativos en las puntuaciones totales, positivas y negativas de la PANSS; sin embargo, este compuesto se encuentra en etapas muy tempranas de desarrollo. Se necesitan más investigaciones para determinar completamente el papel de la activación del receptor de acetilcolina en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Ulotaront y ralmitaront son compuestos novedosos que activan el receptor 1 asociado a trazas de aminas (TAAR1). TAAR1 es un receptor acoplado a proteína G que normalmente se activa mediante trazas de aminas endógenas y que interactúa con los receptores de dopamina y serotonina. Se ha demostrado que los receptores TAAR1 están presentes en áreas del cerebro de mamíferos que han sido implicadas en la esquizofrenia (es decir, corteza prefrontal, cuerpo estriado, amígdala, núcleo accumbens, área tegmental ventral, rafe dorsal). También se ha demostrado que TAAR1 es activado por muchos neurotransmisores endógenos, incluidos la dopamina, la serotonina, la norepinefrina y algunos de sus metabolitos. Se cree que la activación de TAAR1 modula la síntesis de dopamina presináptica y la señalización postsináptica dependiente de dopamina. Además, se ha demostrado que la activación de TAAR1 contrarresta la hipofuncionalidad de los receptores NMDA de glutamato y regula la transmisión de glutamato en la corteza prefrontal. Por tanto, TAAR1 parece modular sistemas de neurotransmisores clave implicados en diversos aspectos de la fisiopatología de la esquizofrenia. Los compuestos dirigidos a TAAR1 pueden ofrecer un enfoque muy novedoso en el tratamiento de la esquizofrenia.

Los estudios preclínicos indicaron que ulotaront puede ser eficaz en el tratamiento de los síntomas negativos y la depresión utilizando modelos de aislamiento social en roedores (tratamiento subcrónico con fenciclidina [PCP]) y tiempo de inmovilidad forzada para nadar. Ulotaront también pudo revertir los déficits de interacción social inducidos por el PCP en ratas y se observaron mejoras modestas en la prueba de natación forzada. Estos datos sugirieron los beneficios potenciales de ulotaront, y posiblemente de ralmitaront, en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

En un estudio clínico de fase 2, 4 semanas de tratamiento con ulotaront demostraron mejoras significativas con respecto al placebo en la puntuación total de la PANSS en pacientes con esquizofrenia aguda. Ulotaront también mostró mejoras en una variedad de síntomas de esquizofrenia, incluidos los medidos por las subescalas de psicopatología general, positiva y negativa de la PANSS de la BNSS; y la UPSM, aunque los pacientes no fueron seleccionados por síntomas negativos. Una extensión a largo plazo de este estudio respaldó estos resultados y, aunque la eficacia sobre los síntomas negativos mostró mejoras desde el inicio, estos datos se examinaron utilizando estadísticas descriptivas únicamente. Las mismas advertencias mencionadas anteriormente con respecto a los síntomas negativos frente a la xanomelina también se aplican aquí.

Ralmitaront (RO6889450) es un agonista parcial de TAAR1 que se encuentra actualmente en la fase 2 de desarrollo. Se estaba evaluando en dos ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: uno en pacientes con una exacerbación aguda de síntomas positivos (NCT04512066) y otro en pacientes estables con síntomas negativos (NCT03669640). Sin embargo, recientemente se anunció que el ensayo en pacientes con una exacerbación aguda no cumplió con el criterio de valoración

principal de reducción de las puntuaciones totales de la PANSS *versus* placebo. El ensayo en pacientes con síntomas negativos está en curso. Por lo tanto, en un futuro próximo debería estar disponible más información sobre la utilidad de apuntar a TAAR1 en el tratamiento de los síntomas negativos.

La pimavanserina, un agonista inverso del receptor 5-HT_{2A} con menos efectos agonistas inversos en el receptor 5-HT_{1A}, está actualmente aprobada para el tratamiento de la psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson. Un gran ensayo de fase 2 de 26 semanas de duración de pimavanserina como tratamiento complementario para síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia que estaban en un régimen antipsicótico estable mostró un efecto significativo, aunque pequeño en la medida de resultado primaria (NSA), pero no logró diferenciarse del placebo en medidas secundarias, incluidas las evaluaciones funcionales. Actualmente se está evaluando en un ensayo de fase 3 de diseño idéntico (NCT04531982). Otro compuesto, la roluperidona, también se dirige al receptor 5-HT_{2A}, con actividad antagonista adicional en el receptor σ 2 y los receptores α 1-adrenérgicos. Mostró eficacia en los síntomas negativos en un ensayo de fase 2, pero no logró alcanzar el resultado primario en el ensayo de fase 3 posterior. Sin embargo, es cuestionable si se debe esperar que la modulación negativa del receptor 5-HT_{2A}, ya sea a través de un antagonista o agonista inverso, afecte los síntomas negativos porque los intentos anteriores con antagonistas 5-HT₂ puros (p. ej., M100907) no han mostrado utilidad clínica y porque los antipsicóticos atípicos con un fuerte antagonismo 5-HT_{2A} no mejoran significativamente los síntomas negativos.

Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. Schizophr Res. 2023;258:71-77. doi:10.1016/j.schres.2023.07.010

Depresión

Asociación de hipogonadismo con depresión

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, el 5% de la población adulta en todo el mundo sufre depresión. Además de los síntomas afectivos, psicomotores y cognitivos que caracterizan este trastorno del estado de ánimo, se ha informado con frecuencia de disfunción sexual entre hombres que padecen depresión. Las manifestaciones sexuales más comunes son disminución de la libido, disfunción eréctil y trastorno orgásmico. Además, estudios epidemiológicos han documentado una reducción de las concentraciones de testosterona en hombres con depresión y, por estos motivos, los trastornos depresivos aparecen como una posible causa del hipogonadismo funcional masculino. Algunos medicamentos antidepresivos muy utilizados pueden causar o empeorar los problemas sexuales, por lo que la depresión y sus tratamientos plantean varios problemas andrológicos relevantes. Al revés, los hombres con hipogonadismo pueden manifestar estado de ánimo deprimido, ansiedad, insomnio y deterioro de la memoria que, si son leves, pueden responder a la terapia de reemplazo de testosterona (TRT). Sin embargo, se desconoce la prevalencia del hipogonadismo funcional en la depresión y de los síntomas depresivos en hombres con hipogonadismo. Los síntomas depresivos graves no responden a la TRT, mientras que no se ha investigado el efecto del tratamiento de la depresión mayor sobre el hipogonadismo funcional. En general, aún están por aclararse la relevancia clínica de cada condición para la otra, así como los fundamentos fisiopatológicos de su relación. **Rita Indirli, Valeria Lanzi, Maura Arosio, Giovanna Mantovani y Emanuele Ferrante**, de la Unidad de Endocrinología, *Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico*, de Milán, y del Departamento de Ciencias Clínicas y Salud Comunitaria, de la Universidad de Milán, resumen la evidencia actual sobre la influencia de la testosterona en el estado de ánimo y de la depresión en el eje hipotálamo-pituitario-testículo; la asociación clínica entre hipogonadismo masculino y depresión; y los efectos recíprocos de los respectivos tratamientos.

El hipogonadismo masculino es un síndrome clínico y bioquímico asociado con niveles bajos de testosterona. Si bien los síntomas más específicos son los sexuales, es decir, baja libido, disfunción eréctil, disminución de la frecuencia de las erecciones matutinas y trastornos orgásmicos, el síndrome incluye otras manifestaciones no específicas, como fatiga, deterioro cognitivo y depresión.

Se han informado síntomas depresivos en el 35-50% de los pacientes masculinos con hipogonadismo en estudios transversales. El hipogonadismo inicial se ha asociado con el desarrollo de trastornos depresivos en algunos estudios longitudinales a corto y largo plazo, aunque también se han informado resultados negativos. Con el objetivo de caracterizar su estado emocional, **Lašaitė y sus colegas** compararon las puntuaciones obtenidas en cuestionarios sobre el estado de ánimo, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo de 34 hombres jóvenes con hipogonadismo y 34 controles sanos de la misma edad. De esta manera, los autores identificaron niveles más altos de depresión, fatiga, confusión e inactividad entre los pacientes con hipogonadismo en comparación con los controles sanos. Curiosamente, los ámbitos social y psicológico de la calidad de vida y algunas funciones cognitivas también se vieron afectados. Asimismo, los pacientes jóvenes afectados con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito mostraron dificultad en el rol emocional, vitalidad reducida y una mayor prevalencia de depresión en comparación con los controles de la misma edad, según lo evaluado por el *Short Form 36* y el *Beck Depression Inventory*. En general, la evidencia sugiere que los niveles bajos de testosterona pueden causar un estado de ánimo deprimido en al menos un subconjunto de hombres con hipogonadismo.

Los hombres con trastornos depresivos pueden presentar características compatibles con el hipogonadismo. Según la última edición del DSM-5, los trastornos depresivos se definen por un estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer en la mayoría de las actividades y una variedad de síntomas que incluyen cambios psicomotores con agitación o retraso, poca energía, capacidad deteriorada para concentrarse o tomar decisiones. Sin embargo, además de los síntomas afectivos, psicomotores y cognitivos, la depresión puede provocar manifestaciones vegetativas que abarcan pérdida o aumento de peso involuntario, insomnio o hipersomnio y disfunción sexual.

Un metaanálisis reciente ha informado que se puede observar disfunción sexual en el 63% de los hombres con trastorno depresivo mayor en general; se manifiesta con disminución de la libido en el 40% de los pacientes masculinos; disfunción eréctil en 32%; y trastorno orgásmico en un 35%. Además, una revisión sistemática con metanálisis de estudios de casos y controles sobre el trastorno depresivo masculino ha informado que los pacientes tienen concentraciones plasmáticas de testosterona significativamente más bajas que los controles sanos. Además, la gravedad de la depresión se asocia significativa e inversamente con los niveles de testosterona y dihidrotestosterona libre y biodisponible. Por lo tanto, la depresión debe considerarse una enfermedad comórbida que conduce a una condición de hipogonadismo funcional, es decir, hipogonadismo debido a una alteración potencialmente reversible del funcionamiento del eje hipotálamo-pituitario-testículo (HPT).

Algunas pistas epidemiológicas sugieren además una asociación entre los esteroides sexuales y el estado de ánimo. La depresión muestra diferentes prevalencias y características entre hombres y mujeres: la prevalencia de trastornos afectivos en las mujeres es dos veces mayor que en los hombres, y los pacientes masculinos deprimidos muestran una menor tolerancia al estrés, peor control de los impulsos, una mayor prevalencia de comportamiento antisocial y suicidio en comparación con las mujeres. El hipogonadismo masculino y la depresión están relacionados con la edad, ya que ambas afecciones tienen una mayor prevalencia en hombres mayores y pueden tener una influencia recíproca: si, por un lado, los problemas sexuales pueden provocar depresión y aislamiento social, por el otro, el pensamiento sexual se ve afectado por trastornos psicológicos, incluida la depresión, en los hombres mayores.

Indirli R, Lanzi V, Arosio M, Mantovani G, Ferrante E. The association of hypogonadism with depression and its treatments. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1198437. Published 2023 Aug 10. doi:10.3389/fendo.2023.1198437.

Ansiedad

El miedo es esencial para la supervivencia

El miedo es esencial para la supervivencia, pero su generalización a entornos no peligrosos puede ser perjudicial. La generalización del miedo ocurre en muchos trastornos de estrés y trauma, incluido el trastorno de estrés postraumático (TEPT); sin embargo, los mecanismos por los cuales se generaliza el miedo siguen sin estar claros. **Li et al.** informan que en ratones, el miedo generalizado inducido por estrés agudo resulta de un cambio en los neurotransmisores liberados por una subpoblación de neuronas en un área específica del cerebro (las alas laterales del rafe dorsal) del glutamato al ácido g-aminobutírico (GABA). Sus hallazgos aclaran cómo se generaliza el miedo en respuesta al estrés, proporcionan pistas sobre cómo estos cambios pueden influir en otras áreas del cerebro que modulan el miedo y abren la puerta a posibles intervenciones futuras que reviertan la generalización del miedo.

Los acontecimientos traumáticos pueden provocar trastornos de ansiedad asociados a menudo con miedo generalizado. Cuando esto ocurre, el comportamiento temeroso asociado al contexto se generaliza a situaciones inofensivas, con consecuencias adversas para la calidad de vida y la salud mental. Li y colaboradores investigaron los mecanismos que median la generalización del miedo en ratones utilizando enfoques conductuales, moleculares y electrofisiológicos. Se descubrió que la generalización del miedo era causada por un interruptor de neurotransmisor en una subpoblación de neuronas serotoninérgicas de las alas laterales del rafe dorsal inducido por la modulación del receptor de glucocorticoides. Bloquear este interruptor evitó la generalización del miedo, lo que sugiere que este mecanismo podría tener como objetivo prevenir algunas de las consecuencias nocivas del estrés agudo.

La generalización excesiva del miedo a situaciones inofensivas es una característica central de los trastornos de ansiedad resultantes del estrés agudo, pero los mecanismos por los cuales el miedo se generaliza no se conocen bien. En este estudio, se muestra que el miedo generalizado en ratones es el resultado de un cambio del transmisor del glutamato al ácido γ -aminobutírico (GABA) en las neuronas serotoninérgicas de las alas laterales del rafe dorsal. Se encontró un cambio similar en la identidad del transmisor en los cerebros *post-mortem* de personas con trastorno de estrés postraumático (TEPT). Anular el interruptor del transmisor en ratones evitó la adquisición de miedo generalizado. La liberación de corticosterona y la activación de los receptores de glucocorticoides mediaron el cambio, y el tratamiento antidepresivo inmediato bloqueó el cambio de cotransmisor y el miedo generalizado.

HUI-QUAN LI et al. Generalized fear after acute stress is caused by change in neuronal cotransmitter identity. SCIENCE, 14 Mar 2024, Vol 383, Issue 6688, pp. 1252-1259. DOI: 10.1126/science.adj5996.

Salud mental

Salud Mental y Cambio Climático: Ecoansiedad o Solastalgia

¿Qué pasa cuando el cambio climático y la crisis de salud mental chocan?

El calentamiento del planeta está empeorando las enfermedades mentales y la angustia. Los investigadores deben determinar la magnitud del problema y cómo se puede ayudar a quienes necesitan ayuda.

Casi mil millones de personas en todo el mundo, incluido uno de cada siete adolescentes, tienen un trastorno mental. Un creciente cuerpo de investigación sugiere que el cambio climático está empeorando la salud mental y el bienestar emocional de las personas. Las olas de calor agudas, las sequías, las inundaciones y los incendios provocados por el cambio climático causan traumas, enfermedades mentales y angustia. Lo mismo puede suceder con los efectos crónicos del calentamiento global, como la inseguridad hídrica y alimentaria, la desintegración de las comunidades y los conflictos.

Las encuestas revelan que experimentar los efectos del cambio climático, y la conciencia de la amenaza, puede conducir a respuestas psicológicas como un miedo crónico a la catástrofe ambiental, conocido como ecoansiedad. La angustia ecológica, la ansiedad climática y el duelo climático son otros términos utilizados. En una encuesta realizada en 2021 a 10 000 personas de entre 16 y 25 años en 10 países, casi el 60% de los encuestados estaban muy preocupados por el cambio climático, y más del 45% dijo que sus sentimientos sobre el cambio climático afectaban a su vida cotidiana, como su capacidad para trabajar o dormir.

Tales reacciones a una amenaza existencial son esperadas, y muchas personas pueden manejar estos sentimientos por sí mismas, pero algunas necesitan ayuda especializada. Aunque hay evidencia anecdótica de que las personas con ansiedad ecológica acuden cada vez más a las clínicas, el coste psicológico del cambio climático tiende a ser invisible, una de las razones por las que se ha descuidado.

Los investigadores y los gobiernos necesitan mejores formas de medir el amplio alcance de los efectos del cambio climático en la salud mental. Los científicos de datos, los científicos del clima y los investigadores de atribución climática, entre otros, deberían unirse a los investigadores de salud mental para promover la ciencia subyacente. Los profesionales de la salud mental también necesitan capacitación y apoyo para brindar ayuda. Las enfermedades mentales ya están infradiagnosticadas y estigmatizadas, y la atención de la salud mental en la mayoría de los países es escandalosamente insuficiente. El cambio climático hace que sea aún más urgente abordar esta crisis.

Un desafío clave para los investigadores es medir la carga de salud mental atribuible al cambio climático y rastrearla a lo largo del tiempo. La mayoría de las investigaciones realizadas hasta ahora se han realizado en países de ingresos altos, a pesar de que los países de ingresos bajos y medianos experimentan los efectos más duros del calentamiento del planeta. También hay que tener en cuenta las experiencias cotidianas de las personas de los grupos marginados y de las comunidades indígenas.

Gran parte de la investigación sobre el clima y la salud mental se ha centrado en un extremo del espectro de la salud mental, como los diagnósticos clínicos, las emergencias o los suicidios. Pero cuando alrededor de la mitad de la población mundial vive en países con un psiquiatra por cada 200 000 personas, no es de extrañar que muchas enfermedades no estén diagnosticadas ni documentadas. Es necesario mejorar el seguimiento y el intercambio de datos clínicos sobre salud

mental. Los investigadores deben desarrollar y rastrear formas estandarizadas de medir formas más leves o más fugaces de ecoansiedad y angustia que se salen de los diagnósticos estándar, y determinar cuándo se necesitan intervenciones.

Ya se están dando algunos pasos. Los investigadores están, por ejemplo, tratando de desarrollar indicadores globales de salud mental que puedan vincularse a los datos meteorológicos y climáticos, como parte de la cuenta regresiva de *The Lancet* sobre la salud y el cambio climático, una colaboración de especialistas de más de 50 instituciones académicas y agencias de las Naciones Unidas. El grupo da la bienvenida a los colaboradores para que continúen con este trabajo, dice **Kelton Minor**, científico investigador del Instituto de Ciencia de Datos de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York, quien lidera el esfuerzo de la colaboración sobre el clima y la salud mental.

Una de las principales prioridades debe ser el desarrollo y la evaluación de formas de reducir eficazmente la carga de salud mental del cambio climático, al tiempo que se fortalece la resiliencia de las comunidades que están particularmente en riesgo. Las herramientas y los tratamientos existentes, como la terapia cognitivo-conductual, que ayuda a las personas a desafiar los pensamientos y comportamientos inútiles, serán parte de la solución. Algunos estudios sugieren que, para las personas, tomar medidas para combatir el cambio climático también podría ayudar a controlar su ecoansiedad.

El problema equivale a una llamada a la acción en todos los frentes. El goteo constante de investigaciones que se suman a la evidencia de una crisis climática, así como la inacción de los líderes, es en sí mismo probablemente una fuente de ecoansiedad y frustración. Más del 55% de los jóvenes de la encuesta de 2021 afirmaron que el cambio climático les hacía sentirse impotentes, y el 58% que su gobierno les había traicionado a ellos y a las generaciones futuras.

Aquellos que experimentan efectos debilitantes en su salud mental causados por el cambio climático necesitan ayuda de especialistas. Los muchos otros que están asustados o enojados, pero que por lo demás no están enfermos, necesitan saber que estos sentimientos son normales, y si pueden aprovechar su inquietud para estimular la acción, podrían ayudarse a sí mismos, a los demás y al mundo. Al mismo tiempo, también debe reconocerse que la inacción de los líderes mundiales es una causa de angustia, y que la acción de los gobiernos es lo que se necesita para calmarla.

Los científicos dicen que el tema ha sido muy descuidado, pero está saltando en la agenda de investigación. Los investigadores quieren desentrañar las muchas vías por las que el cambio climático afecta a la salud mental, desde el trauma causado por huracanes, inundaciones, sequías e incendios hasta la "ecoansiedad", un miedo crónico a la catástrofe ambiental. También se necesitan estudios sobre métodos que puedan ayudar a las personas a prevenir o manejar estos problemas, aunque algunos trabajos sugieren que la acción climática y el activismo podrían ayudar. La investigación expone una veta de injusticia climática. Es probable que los jóvenes experimenten la mayor carga mental por el cambio climático que han causado las generaciones anteriores. Los grupos de personas que ya experimentan pobreza, enfermedad o desigualdades corren el mayor riesgo de deteriorar su salud mental. "El cambio climático exacerba las situaciones económicas ya existentes, en las que son las personas más pobres las que se sienten aún peor", dice **Jennifer Uchendu**, investigadora, activista climática y fundadora de SustyVibes, un grupo ambientalista con sede en Lagos, Nigeria.

El hecho de que el cambio climático afecte la salud mental de las personas no es sorprendente: lo que es nuevo es la atención que está atrayendo el tema, y las innumerables formas en que los científicos están documentando sus variados y a veces impactantes efectos. Es bien sabido que los fenómenos meteorológicos extremos y los desastres pueden tener un impacto traumático inmediato, así como "una larga cola de afecciones de salud mental como el trastorno de estrés postraumático, la ansiedad, la depresión y el abuso de sustancias", dice **Emma Lawrance**, que estudia la salud mental en el *Imperial College* de Londres. También afectan a la salud mental en los países vulnerables las perturbaciones

menos repentinas, pero no por ello menos devastadoras, causadas por los efectos del calentamiento global, como la migración forzada, la pérdida de medios de vida, la inseguridad alimentaria y la desintegración comunitaria.

Existe evidencia de que experimentar directamente temperaturas más altas puede empeorar la salud mental. Un estudio de 2018 sobre datos de suicidio de Estados Unidos y México durante dos o más décadas mostró que las tasas de suicidio aumentaron un 0.7% en Estados Unidos y un 2.1% en México, con un aumento de 1 °C en la temperatura media mensual. Los investigadores proyectaron entre 9000 y 40 000 suicidios adicionales para 2050 en los dos países si no se tomaban medidas contra el cambio climático. Otros trabajos han demostrado que las temperaturas más altas están relacionadas con la falta de sueño, lo que a su vez puede contribuir a la angustia mental. Los estudios también sugieren que las personas con enfermedades mentales existentes tienen un mayor riesgo de morir durante el calor extremo, pero "comprender por qué es así y qué podemos hacer para detenerlo está realmente inexplorado", dice Lawrance. Una posible explicación es que algunos medicamentos psiquiátricos pueden interferir con la respuesta del cuerpo al calor.

La ecoansiedad se globaliza. Otro campo de investigación sorprendente examina cómo la conciencia del cambio climático y sus impactos pueden generar preocupación o angustia, un fenómeno a veces llamado ecoansiedad, ecoangustia, duelo climático o solastalgia (angustia relacionada con el cambio ambiental). En una encuesta de 2018, el 72% de las personas de entre 18 y 34 años afirmaron que las noticias negativas sobre el medio ambiente afectaban a su bienestar emocional, por ejemplo, al causar ansiedad, pensamientos acelerados o problemas para dormir (véase go.nature.com/3vbbt7p). Una encuesta realizada en 2020 en el Reino Unido reveló que los jóvenes de entre 16 y 24 años declararon estar más angustiados por el cambio climático que por la COVID-19.

Hace unos años, estas "emociones ecológicas" a veces se descartaban como preocupaciones de los "preocupados" en los países de alto ingreso, dice Lawrance. Pero la investigación que muestra el alcance global de estos sentimientos está desafiando ese punto de vista. La encuesta de 2021 fue la más grande hasta ahora sobre la ansiedad climática e incluyó a 10 000 niños y jóvenes en 10 países. Más del 45% de los encuestados dijo que la preocupación por el cambio climático tenía un impacto negativo en la alimentación, el trabajo, el sueño u otros aspectos de su vida diaria. Los informes sobre el cambio climático que afectan a la capacidad de las personas para funcionar fueron más altos en Filipinas, India y Nigeria y más bajos en Estados Unidos y el Reino Unido, lo que contradice la idea de que la ecoansiedad es solo un problema de los países ricos.

Para algunos, la ecoansiedad podría estar relacionada con la experiencia de primera mano de la devastación relacionada con el clima. El hecho de que los jóvenes en Filipinas reportaran algunos de los niveles más altos de preocupación no fue una sorpresa para John **Jamir Benzon Aruta**, psicólogo ambiental de la Universidad De La Salle en Manila. En 2013, vio de primera mano la devastación y el trauma causados en Filipinas por el tifón Haiyan, uno de los ciclones tropicales más poderosos jamás registrados. Pero la encuesta de 2021 documentó una angustia generalizada que iba más allá de aquellos que se vieron afectados inmediatamente por los fenómenos climáticos extremos. Alrededor del 75% de los encuestados dijo que el cambio climático les hizo pensar que el futuro es aterrador y el 56% dijo que les hizo pensar que la humanidad está condenada. Las personas que sentían que su gobierno no estaba actuando en cuestiones climáticas eran más propensas a sentir angustia ecológica.

¿Estamos todos condenados? Cómo hacer frente a las enormes incertidumbres del cambio climático. El cambio climático no es la primera crisis existencial a la que se enfrenta la humanidad. Pero los investigadores señalan que es diferente de otras amenazas: está ocurriendo ahora en lugar de ser un riesgo futuro, como una guerra nuclear; está afectando a todo el mundo a la vez; y muchas personas se sienten enojadas por tener que soportar la peor parte del cambio climático que otras personas han causado.

Los sentimientos de ecoansiedad no son necesariamente un signo de disfunción. "Si estás bajo una amenaza inmediata, es un instinto de supervivencia realista, racional y saludable reaccionar estando ansioso o experimentando miedo", dice **Elizabeth Marks**, psicóloga clínica de la Universidad de Bath, Reino Unido, y una de las autoras principales de la encuesta. Incluso podría ser perjudicial pensar en estos sentimientos como un trastorno. "Si pensamos en ella como una afección diagnosticable, corremos el riesgo de culpar al individuo por tener una respuesta poco saludable", dice. Dicho esto, algunas personas pueden verse tan afectadas por su angustia ecológica que se beneficiarían de la ayuda psicológica.

Las redes sociales se están utilizando para monitorizar los sentimientos negativos relacionados con el cambio climático. En 2023, **Kelton Minor**, científico investigador del Instituto de Ciencia de Datos de la Universidad de Columbia en Nueva York, y **Nick Obradovich**, investigador de salud mental climática del Instituto Laureate para la Investigación del Cerebro en Tulsa, Oklahoma, informaron sobre un análisis de más de ocho mil millones de publicaciones en Twitter (ahora conocido como X) que aparecieron entre 2015 y 2022 de personas que habían optado por compartir sus datos de geolocalización. (El análisis formaba parte de un informe más amplio sobre la salud y el cambio climático). Los investigadores analizaron los tuits en busca de palabras positivas (como bueno, nuevo y amor) y negativas (malo, incorrecto, odio y dolor), y las vincularon a los datos climáticos de las ubicaciones de los tuiteros. Tal vez como era de esperar, el equipo descubrió que las olas de calor y las lluvias extremas aumentaron los sentimientos negativos y disminuyeron los positivos en comparación con los días de control sin clima extremo en el mismo lugar y época del año. También descubrieron que estas reacciones negativas empeoraron con el paso de los años.

Los efectos totales del cambio climático en la salud mental son difíciles de medir. Una combinación de factores, incluido el estigma en torno a la salud mental y la falta de acceso a los servicios de atención médica, significa que muchas personas con problemas de salud mental no son diagnosticadas. En la encuesta de 2021, casi el 40% de los jóvenes de todo el mundo dijeron que sus preocupaciones sobre el cambio climático habían sido ignoradas o desestimadas.

Los investigadores están particularmente preocupados por el hecho de que los países y regiones que experimentan los efectos más severos del cambio climático son donde menos investigación sobre salud mental climática se ha realizado. La mayoría de las investigaciones se centraban en Occidente. No mucha gente hablaba de estos temas en África. En 2022, se puso en marcha el Proyecto Ecoansiedad en África, que, en colaboración con la Universidad de Nottingham (Reino Unido), ha documentado la agitación emocional que el calor y el clima errático han creado para las personas que viven en cinco ciudades africanas.

Otra pregunta que tienen los investigadores es cómo el contexto y la cultura afectan la ansiedad climática. Algunos estudios han demostrado que la "conexión con el país" —a través de prácticas culturales como la caza y la recolección de alimentos— es importante para la salud mental y el bienestar de algunos aborígenes australianos y comunidades isleñas del Estrecho de Torres, dice **Michelle Dickson**, quien estudia la salud mental de los indígenas australianos en la Universidad de Sydney, Australia. Pero el aumento del nivel del mar, la sequía y los incendios forestales amenazan esas prácticas. Las herramientas utilizadas en los entornos de atención médica "rara vez tienen en cuenta los importantes valores culturales que sustentan la salud mental indígena", dice Dickson, que es un aborigen australiano Darkinjung/Ngarigo.

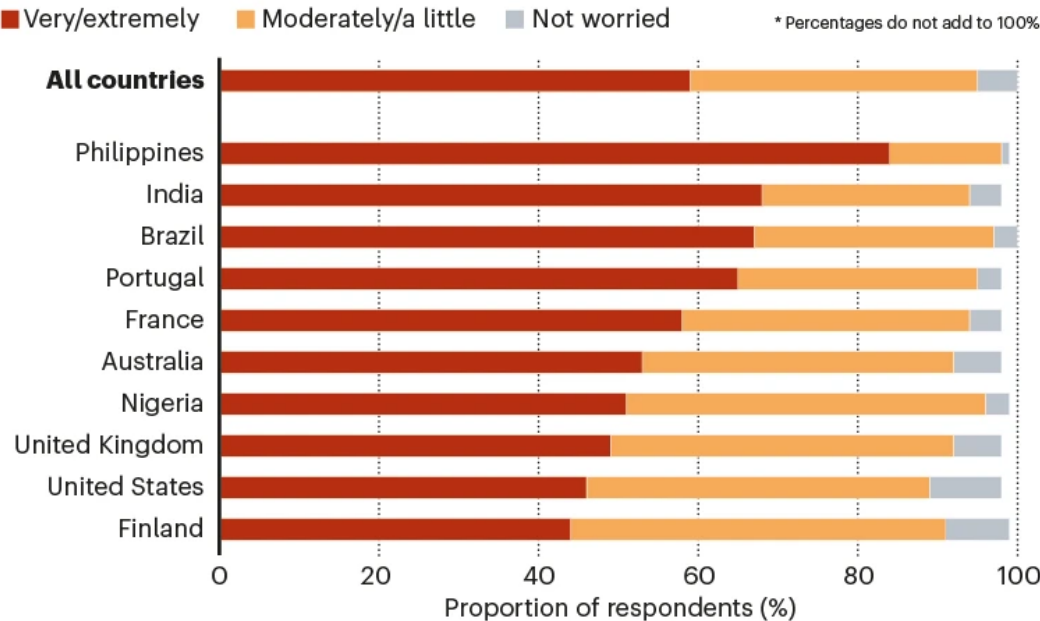
Abordar las condiciones de salud mental provocadas por el clima será una tarea colosal cuando la atención de la salud mental en todo el mundo ya es deficiente: solo alrededor del 3% de las personas con depresión reciben un tratamiento adecuado en los países de ingresos bajos y medianos bajos, y el 23% en los países de ingresos altos.

Algunas pruebas sugieren que tomar medidas para combatir el cambio climático puede ayudar a las personas a controlar la ecoansiedad. Los investigadores están empezando a tomar medidas colectivas por sí mismos. El mes pasado, el proyecto *Connecting Climate Minds*, uno de los esfuerzos de investigación más ambiciosos en el campo de la salud mental relacionada con el clima, publicó una serie de prioridades regionales de "investigación y acción", que incluyen, por ejemplo, comprender cómo el cambio climático agrava el estrés de las guerras, la violencia y las epidemias de enfermedades en el África subsahariana. El proyecto incluye investigadores, responsables políticos y personas con experiencia de primera mano en el cambio climático.

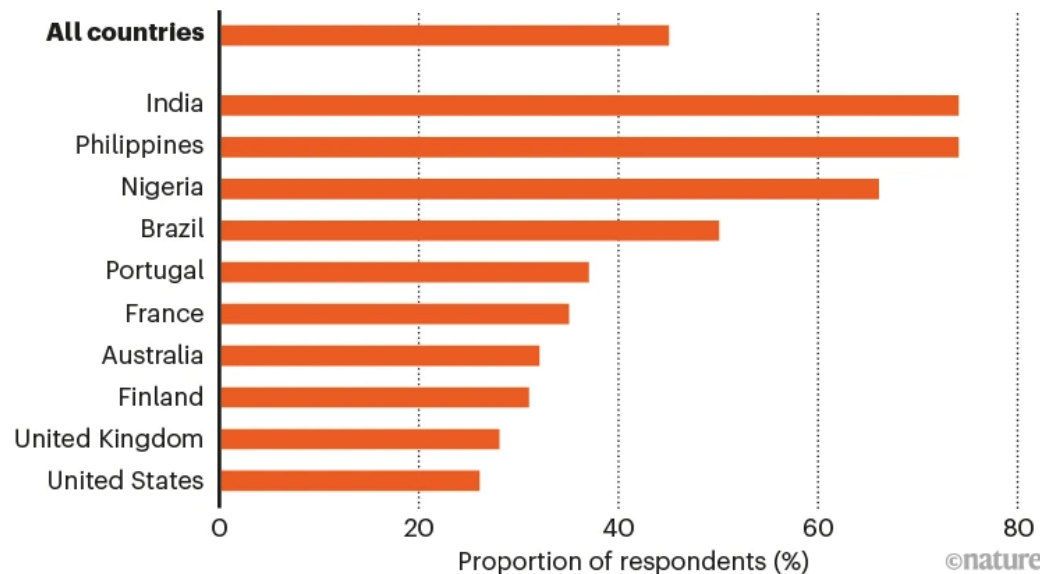
CLIMATE ANXIETY AROUND THE WORLD

Young people everywhere are worried about climate change, according to a 2021 global survey of 10,000 people aged 16–25 years old. Those in low-income countries and regions that are affected by climate change reported greater levels of concern and distress.

How worried are you about climate change? *



Climate change negatively affects my daily life and functioning



Helen Pearson. *Nature* 628, 256–258 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00998-6>

Editorial. *Nature* 628, 235 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00993-x>

Trastornos de adicción

Las drogas de abuso secuestran una vía mesolímbica que procesa la necesidad homeostática

Las funciones cerebrales innatas que normalmente procesan las recompensas naturales se ven corrompidas por las drogas de abuso. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos y moleculares subyacentes que vinculan estas funciones aún no están claros. **Tan et al.** compararon la respuesta de circuitos de recompensa clave activados por el hambre y la sed con la respuesta a la morfina y la cocaína en los mismos animales. Descubrieron que la proteína RHEB (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro), un compañero de señalización del objetivo de la rapamicina en los mamíferos, es un sustrato molecular crucial que permite a los fármacos acceder a las neuronas que procesan la recompensa natural. Este mecanismo molecular está involucrado en conjuntos disociables de neuronas de una región del cerebro llamada núcleo accumbens. Estos conjuntos neuronales están en el centro de los efectos adictivos de estas drogas, donde tiene lugar el conflicto entre el consumo de drogas y la regulación homeostática del hambre y la sed.

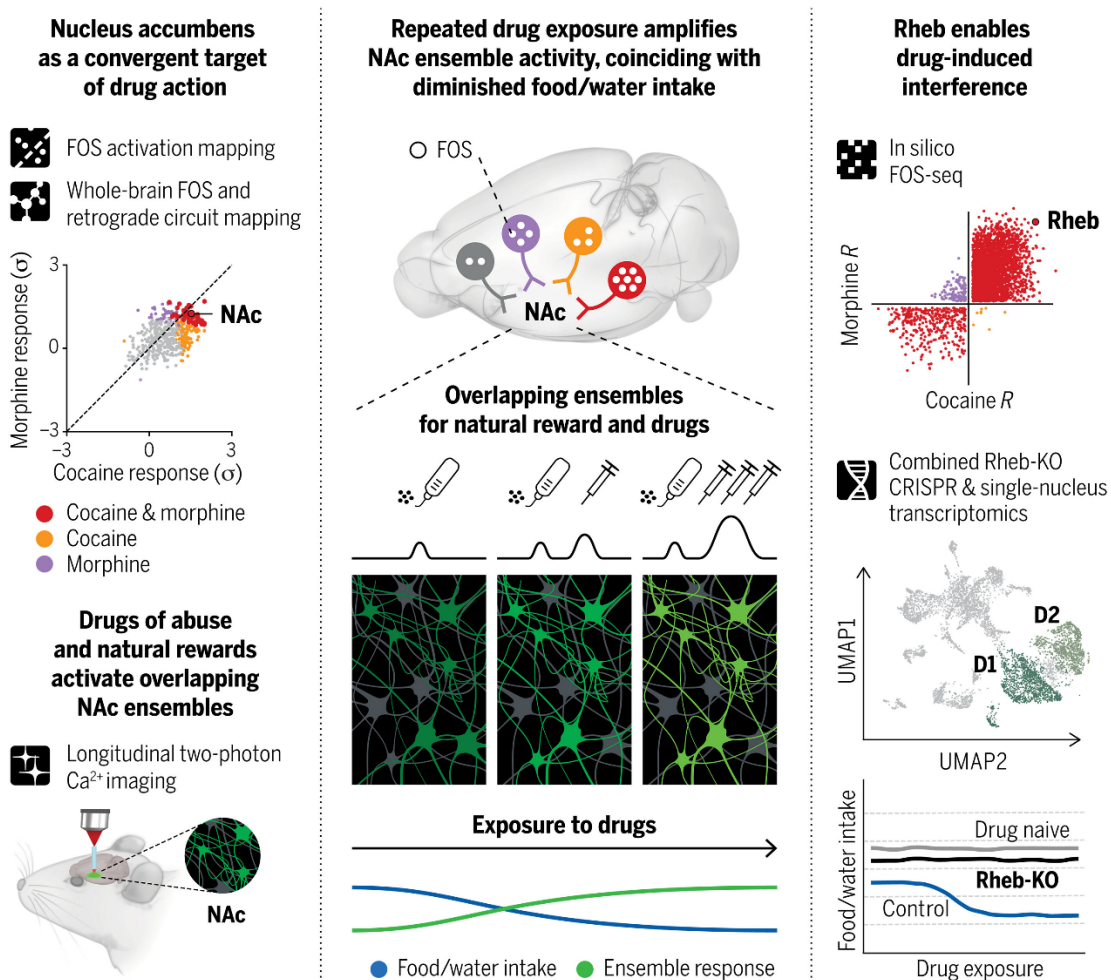
Las drogas de abuso producen sensaciones placenteras y refuerzan la conducta consumatoria dirigida a su adquisición. Estas mismas propiedades son características de las recompensas naturales que satisfacen necesidades innatas, como la comida o el agua. Décadas de investigación han demostrado que los sistemas cerebrales que procesan recompensas naturales también se ven afectados por las drogas de abuso a nivel fisiológico, de circuito, celular y molecular. Estos hallazgos plantean la hipótesis de que las drogas de abuso causan adicción al "secuestrar" una vía de recompensa común, lo que en última instancia promueve la ingesta de drogas y frena otros objetivos saludables. Sin embargo, los sustratos neuronales específicos para dicha vía de recompensa compartida siguen sin identificarse.

La identificación de un sustrato neuronal que procese múltiples clases de recompensas requiere un análisis multimodal de las funciones neurobiológicas. Esto incluye identificar los nodos centrales que responden a la exposición a la recompensa, examinar tipos de células específicas dentro de este nodo cerebral que codifican distintas experiencias gratificantes dentro del mismo individuo e identificar efectores moleculares que median en las adaptaciones celulares y fisiológicas. Para este propósito, los autores emplearon una combinación de enfoques que incluyen mapeo de la actividad neuronal de todo el cerebro, imágenes de calcio longitudinales de dos fotones *in vivo* con resolución de una sola neurona y secuenciación de una sola célula después de la perturbación CRISPR *in vivo* de un gen candidato. Estos enfoques multifacéticos permiten la exploración de múltiples componentes que comprenden una vía de recompensa común y permiten estudiar cómo la exposición repetida a las drogas "secuestra" necesidades innatas a través de este conducto compartido.

Utilizando el mapeo de FOS de todo el cerebro combinado con enfoques de inhibición quimiogénica, identificaron el núcleo accumbens (NAc) como un centro necesario para que tanto la cocaína como la morfina interrumpan el consumo de recompensa natural (alimentos y agua). El seguimiento longitudinal *in vivo* de la actividad de las neuronas dopaminoceptivas individuales en la NAc en ratones despiertos reveló respuestas conjuntas superpuestas entre las drogas de abuso y las recompensas naturales, y las drogas producían mayores niveles de activación. La exposición repetida a drogas de abuso aumentó la dinámica neuronal específica del tipo de célula, lo que indica una escalada de las respuestas a las drogas y, posteriormente, un procesamiento de recompensa natural desorganizado en la NAc después de la abstinencia de drogas. Luego desarrollaron un enfoque "FOS-Seq" para correlacionar los patrones de FOS en todo el cerebro con datos de expresión genética *in situ* en todo el cerebro. Identificaron *Rheb*, un gen que codifica una pequeña GTPasa que activa la vía mTOR, como correlacionado con la inducción de FOS por exposición crónica a cocaína o morfina. Al integrar la perturbación CRISPR *in vivo* de *Rheb* con la secuenciación de ARN de un solo núcleo en la

NAc, demostraron un papel esencial de *Rheb* en la regulación de las vías de transducción de señales asociadas con la acción de los fármacos en las células dopaminoceptivas y en la disminución del consumo de recompensa natural después de la exposición crónica a fármacos de abuso. Finalmente, el mapeo funcional de las neuronas que proyectan NAc de regiones que se activan por drogas de abuso apunta a la corteza orbitofrontal como un nodo ascendente potencial que frena el consumo de recompensa natural, como se verifica con la activación quimiogénica.

Los autores delinearon una vía de recompensa común que permite que las drogas de abuso interfieran con el cumplimiento de las necesidades homeostáticas de alimentos o agua. Estos hallazgos proporcionan información mecanicista sobre la intensificación del comportamiento dirigido por las drogas en los trastornos por uso de sustancias.



Las drogas de abuso subvierten los sustratos neuronales que procesan la recompensa natural. Enfoques convergentes que aprovechan FOS en todo el cerebro y el mapeo de circuitos (panel izquierdo, arriba), imágenes de calcio longitudinales específicas del tipo de célula en ratones que se comportan (panel izquierdo, abajo y panel central) y correlaciones integradas del gen FOS (panel derecho, arriba) con perturbación CRISPR y transcriptómica unicelular (panel derecho, abajo) revelan un mecanismo que permite que las drogas de abuso se apoderen de los sistemas naturales de procesamiento de recompensa. La exposición repetida a medicamentos aumenta progresivamente la actividad de los conjuntos del núcleo accumbens (NAc) que responden a la recompensa natural, interfiriendo con la satisfacción de las necesidades homeostáticas mediada por Rheb.

BOWEN TAN et al. Drugs of abuse hijack a mesolimbic pathway that processes homeostatic need. *SCIENCE*, 19 Apr 2024, Vol 384, Issue 6693. DOI: [10.1126/science.adk6742](https://doi.org/10.1126/science.adk6742).

Trastornos Cerebrovasculares

Oxigenación de bolsas hipóxicas en la corteza cerebral

El cerebro debe equilibrar finamente el suministro y la demanda de oxígeno para mantener constantemente la oxigenación de los tejidos. Sin embargo, nuestra comprensión de la dinámica de la tensión de oxígeno del tejido cerebral durante condiciones fisiológicas aún es limitada. Beinlich et al. utilizaron un indicador de oxígeno bioluminiscente para examinar la presión parcial de oxígeno en diferentes partes del cerebro del ratón con alta resolución espacial y temporal. Descubrieron que los períodos de hipoxia transitorios y espacialmente restringidos ocurrían espontáneamente, un fenómeno que denominaron "bolsas hipóxicas". La exploración sistemática de la respuesta a diversas condiciones experimentales indicó que la actividad física como correr reduce la aparición de regiones hipóxicas.

La conciencia se pierde en cuestión de segundos tras el cese del flujo sanguíneo cerebral. El cerebro no puede almacenar oxígeno y la interrupción de la fosforilación oxidativa es fatal en cuestión de minutos. Sin embargo, sólo existe un conocimiento rudimentario sobre la dinámica de la tensión parcial de oxígeno (Po₂) cortical en condiciones fisiológicas. Los autores muestran la Nano-linterna verde mejorada (GeNL), un indicador de oxígeno bioluminiscente codificado genéticamente para imágenes de Po₂. En ratones despiertos, descubrieron la existencia de "bolsas hipóxicas" espontáneas y espacialmente definidas y demostraron su vínculo con la anulación del flujo capilar local. El ejercicio redujo la carga de las bolsas hipóxicas en un 52% en comparación con el reposo. El estudio proporciona información sobre la dinámica cortical del oxígeno en animales despiertos y, al mismo tiempo, establece una herramienta para delinear la importancia de la tensión de oxígeno en los procesos fisiológicos y las enfermedades neurológicas.

FELIX R. M. BEINLICH et al. *Oxygen imaging of hypoxic pockets in the mouse cerebral cortex*. *SCIENCE*, 28 Mar 2024, Vol 383, Issue 6690, pp. 1471-1478. DOI: [10.1126/science.adn1011](https://doi.org/10.1126/science.adn1011)

Migraña

Potenciales Tratamientos antipatogénicos de Migraña

La migraña es una enfermedad neurológica debilitante que afecta a millones de personas en todo el mundo. Hasta hace unos años, los tratamientos preventivos para la migraña se basaban en moléculas con dianas pleiotrópicas, desarrolladas para otras indicaciones y descubiertas por casualidad como eficaces en la prevención de la migraña, aunque a menudo presentaban problemas de tolerabilidad que conducían a una baja adherencia. Sin embargo, los avances en el desentrañamiento de la fisiopatología de la migraña permitieron identificar nuevos objetivos putativos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Sin embargo, a pesar de la revolución provocada por los anticuerpos monoclonales CGRP y los gepantes, un porcentaje significativo de pacientes todavía sufre una respuesta insatisfactoria, lo que sugiere que otras vías pueden desempeñar un papel crítico, con un grado de afectación que varía entre los diferentes pacientes con migraña. En concreto, neuropéptidos de la familia CGRP, como la adrenomedulina y la amilina; moléculas de la familia de las secretinas, como el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP); receptores, tales como canales de potencial receptor transitorio (TRP). Se ha sugerido que los determinantes intracelulares posteriores, como los canales de potasio, pero también el sistema opioide y la vía purinérgica, están involucrados en la fisiopatología de la migraña. **Marcello Silvestro** y colegas del Centro de Dolor de Cabeza, Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Avanzadas, Universidad de Campania "Luigi Vanvitelli", de Nápoles, han realizado una interesante revisión de los potenciales tratamientos de la migraña.

La migraña es un trastorno neurológico complejo y debilitante que afecta a millones de personas en todo el mundo y está clasificado como la primera causa de vida con discapacidad en mujeres jóvenes debido a su considerable impacto en el bienestar personal; es una enfermedad crónica caracterizada por episodios recurrentes de dolores de cabeza de moderados a intensos, acompañados de síntomas neurovegetativos, como náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz, el sonido y el olfato, así como intolerancia a la actividad física. El sello distintivo del tratamiento de la migraña está representado por enfoques destinados a prevenir futuros ataques basados en modificaciones del estilo de vida, evitar desencadenantes identificados o factores predisponentes, así como medicamentos preventivos, y reducir la frecuencia y gravedad de los ataques de migraña. Hasta hace cinco años, los tratamientos preventivos para la migraña se basaban en 'fármacos de reposicionamiento', moléculas con objetivos diferentes y pleiotrópicos, desarrolladas para otras indicaciones y descubiertas por casualidad como bastante efectivas en la prevención de la migraña (es decir, betabloqueantes, fármacos antiepilépticos, antidepresivos, y antagonistas de los canales de calcio), aunque tienen problemas de tolerabilidad que conducen a una baja adherencia al tratamiento. Sin embargo, los avances significativos en el desentrañamiento de la fisiopatología de los ataques de migraña permitieron la identificación de supuestos objetivos específicos para los tratamientos preventivos de la migraña, como la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). De hecho, la llegada de los anticuerpos monoclonales CGRP (CGRP-mAb), o más recientemente de los gepants, establece, por primera vez, un enfoque específico "ad hoc" contra los neuropéptidos con un papel bien conocido en la fisiopatología de la migraña, que representan un punto de inflexión en el tratamiento preventivo de la migraña debido a su alta eficacia, seguridad y tolerabilidad.

Sin embargo, a pesar de la revolución provocada por los mAb CGRP y los gepants en el arsenal de migrañas, un porcentaje significativo de pacientes (cerca del 40%) todavía sigue agobiado por una respuesta insatisfactoria, lo que sugiere que otras moléculas o vías pueden desempeñar un papel crítico, en cierta medida. La afectación varía entre diferentes pacientes con migraña o, posiblemente, ataques de migraña. De hecho, tanto las observaciones preclínicas como los estudios de provocación han demostrado ampliamente que la administración de diversos neuropéptidos, distintos del CGRP, es capaz de desencadenar ataques similares a la migraña en un porcentaje no despreciable de pacientes. Estos hallazgos han impulsado la investigación hacia la identificación de nuevos objetivos farmacológicos para desarrollar otros fármacos específicos.

Desde finales del siglo XIX, con el empleo de la ergotamina, una molécula derivada del hongo ergot, varios fármacos han enriquecido el arsenal preventivo de la migraña, como los antidepresivos tricíclicos, los betabloqueantes, los bloqueadores de los canales de calcio y los anticonvulsivos. Como se puede adivinar fácilmente, los llamados "fármacos de reposicionamiento" son moléculas muy diferentes, desarrolladas para otras indicaciones y identificadas por casualidad como eficaces como tratamiento preventivo de la migraña basándose en mecanismos de acción que no siempre se comprenden completamente. Además, estos medicamentos preventivos para la migraña, cargados de problemas de tolerabilidad (debido a objetivos altamente pleiotrópicos) y baja efectividad (debido a la falta de mecanismos de acción específicos), con frecuencia hacen que la atención médica de los pacientes con migraña sea desafiante e impredecible. De hecho, el reposicionamiento de los medicamentos preventivos, cuando no está contraindicado, a menudo se ve sobrecargado por varios eventos adversos molestos. Además, incluso cuando el reposicionamiento de los fármacos se tolera bien, es posible que un porcentaje significativo de pacientes no respondan adecuadamente (o no respondan en absoluto). Por lo tanto, los cambios de tratamientos preventivos se vuelven necesarios, lo que finalmente resulta en un "proceso de prueba y error", vivido como frustrante tanto para los médicos como para los pacientes y que conduce a la conocida baja adherencia a las estrategias terapéuticas (aproximadamente el 30%) observada en la población de pacientes con migraña.

En este escenario, la llegada de los CGRP-mAb y los aún más recientes gepants ha representado un punto de inflexión, estableciendo una estrategia farmacológica específica dirigida a la vía CGRP, conocida por desempeñar un papel trascendental en la fisiopatología de la migraña. De hecho, la capacidad del CGRP de desencadenar un dolor de cabeza similar a la migraña cuando se administra por vía intravenosa, junto con el aumento del nivel de CGRP en la sangre yugular, así como en el suero, el líquido cefalorraquídeo y la saliva durante los ataques de migraña espontánea, son sólo algunas de las numerosas pruebas que respaldan firmemente la relevancia del CGRP en el mecanismo de la migraña.

Por otro lado, como prueba de concepto, desde el ensayo de fase 2 de eptinezumab en pacientes con migraña, una gran cantidad de ensayos clínicos posteriores han demostrado que los CGRP-mAb y los gepants de segunda generación son eficaces, seguros y tolerables como tratamientos preventivos tanto en pacientes con migraña episódica como crónica. Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes con migraña han mostrado una respuesta inadecuada a los fármacos dirigidos a la vía del CGRP, lo que podría coincidir con el porcentaje de pacientes con migraña (alrededor del 35-40%) en los que la administración intravenosa de CGRP no es eficaz.

Familia del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)/glucagón/secretina

La familia del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)/glucagón/secretina es un grupo de péptidos relacionados que incluyen, entre otros, el polipéptido activador de adenilato-ciclasa hipofisario (PACAP), el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), el glucagón y la secretina. Los miembros de la familia VIP/glucagón/secretina comparten similitudes de secuencia y tienen funciones superpuestas en numerosos procesos fisiológicos. Están involucrados en la regulación del metabolismo, el flujo sanguíneo, las respuestas inmunes, las funciones gastrointestinales y la señalización neuronal. Se ha estudiado ampliamente el papel de dos de ellos, PACAP y VIP, en la fisiopatología de la migraña.

PACAP

PACAP es un neuropéptido, descubierto por primera vez en 1989, capaz de estimular la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) en la glándula pituitaria, de ahí su nombre. En las últimas décadas, un creciente cuerpo de literatura científica señaló el papel de PACAP en la fisiopatología de la migraña. PACAP se puede encontrar en dos isoformas diferentes con afinidad y funciones similares: PACAP38, que representa aproximadamente el 90% del PACAP total en tejidos de mamíferos, y su isoforma truncada, PACAP27. El segmento 28 a 38 de PACAP38, que diferencia a PACAP 38 de PACAP27, es reconocido por el transportador de la barrera hematoencefálica para ser transportado a los tejidos cerebrales. La vida media de PACAP38 es inferior a 5 minutos en plasma humano *in vitro*, mientras que la vida media de PACAP27 es de 45 minutos.

Las moléculas PACAP ejercen sus efectos en cuatro receptores diferentes: PAC1, VPAC1, VPAC2 y el receptor huérfano MrgB3 (en roedores) o el receptor MrgX2 (en humanos). VPAC1 y VPAC2 tienen la misma afinidad por los ligandos PACAP38 y VIP, mientras que el receptor PAC1 tiene una mayor afinidad (300 a 1000 veces mayor) por PACAP38 que por VIP.

De manera similar al CGRP, PACAP participa en diversas funciones biológicas, incluida la neurotransmisión, vasodilatación, motilidad intestinal, proliferación celular, diferenciación, neuroprotección, reproducción e inmunidad. Específicamente, en el sistema nervioso, PACAP38 actúa como hormona, neurotransmisor y neuromodulador, y sus receptores se encuentran en varias estructuras importantes involucradas en la percepción y modulación del dolor, como las fibras perivasculares, los ganglios trigémino y esfenopalatino y el núcleo caudal del trigémino. Curiosamente, las ubicaciones de los neuropéptidos PACAP y CGRP y sus receptores se superponen y están bien posicionadas para contribuir a las acciones periféricas y centrales en la migraña. De hecho, tanto los péptidos como sus receptores se encuentran en múltiples áreas del sistema nervioso periférico y central relevantes para la migraña. Específicamente, dentro del sistema nervioso

periférico, se ha demostrado que mientras que el CGRP se expresa predominantemente en las neuronas sensoriales de la raíz dorsal y los ganglios del trigémino, el PACAP se expresa principalmente en el ganglio esfenopalatino parasimpático extracraneal. Específicamente, en el ganglio del trigémino, además de las neuronas que expresan solo CGRP (alrededor del 68%), hay un 32% de neuronas que expresan PACAP38. Los receptores PACAP (receptores PAC1) se encuentran en las terminaciones nerviosas del trigémino y la activación de estos receptores puede conducir a la liberación de CGRP, lo que contribuye a la inflamación neurogénica y la sensación de dolor, los cuales están involucrados en los ataques de migraña. Dentro del SNC, ambos péptidos se encuentran en el tálamo y el hipotálamo, así como en neuronas de segundo orden del núcleo caudal del trigémino. Si bien los diferentes receptores PACAP se expresan ampliamente en el ganglio trigémino y las células gliales adyacentes, VPAC1-2, pero no PAC1, se expresan en las arterias intracraneales.

El papel de PACAP38 en la fisiopatología de la migraña está respaldado por el aumento de los niveles plasmáticos observados durante los ataques de migraña espontánea en comparación con la fase interictal, así como por estudios de provocación. La administración intravenosa de PACAP38 durante 20 min puede inducir dolor de cabeza en voluntarios sanos y ataques retardados similares a la migraña en el 58-73% de los pacientes con migraña sin aura (MwoA), aunque la infusión intravenosa de 20 min de PACAP27 es capaz de provocar ataques similares a la migraña en el 55% de los pacientes con migraña. Curiosamente, a pesar de una tasa de provocación similar a la del CGRP, los ataques de migraña inducidos por PACAP38 estuvieron acompañados con mayor frecuencia de síntomas premonitorios que suelen experimentar los pacientes con migraña (es decir, fatiga, bostezos, rigidez del cuello, hambre o antojos de comida, cambios de humor y falta de concentración), pero con una mayor duración del enrojecimiento. Se podría plantear la hipótesis de que la capacidad de ingresar al sistema nervioso central (SNC), así como la alta concentración de PACAP38 y sus receptores en el hipotálamo, que se sabe que están involucrados en la fase prodrómica del ciclo de la migraña, podrían explicar la mayor incidencia de síntomas premonitorios al administrar PACAP38 en comparación con CGRP.

Los ataques de migraña inducidos por PACAP38 están potencialmente mediados por sus propiedades vasodilatadoras, junto con la desgranulación de los mastocitos meníngeos. Aunque todavía no hay evidencia convergente sobre la capacidad del receptor PACAP38 de mediar la vasodilatación, los receptores VPAC1-2 son los más probablemente involucrados, considerando que el antagonista del receptor PAC1 es incapaz de inhibir la vasodilatación inducida por PACAP38 en estudios *in vivo*.

Después de la administración intravenosa de PACAP38, se ha observado una dilatación prolongada sólo en las arterias extracraneales y meníngeas, pero no en las arterias cerebrales, probablemente porque, a pesar del mecanismo de transporte descrito, PACAP38 sólo es mínimamente capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (0.053%). Por lo tanto, se puede argumentar que el sitio de acción de PACAP está principalmente fuera de la barrera hematoencefálica y muy probablemente asociado con la vasodilatación de las arterias meníngeas. El papel de la vasodilatación en los ataques de migraña inducidos por PACAP38 parece verse reforzado aún más por la capacidad del sumatriptán, un conocido fármaco antimigrañoso con propiedades vasoconstrictoras, para prevenir los ataques de migraña inducidos por PACAP38 (tasa de inducción del 15% después del sumatriptán frente al 42%). Sin embargo, el tratamiento previo con sumatriptán (pero no con ketorolaco) es capaz de prevenir los ataques de migraña inducidos por PACAP38 sin afectar la dilatación arterial inducida por PACAP38, mientras que el tratamiento posterior con ketorolaco, pero no con sumatriptán, atenuó el dolor de cabeza inducido por PACAP38. Estos hallazgos sugieren que el sumatriptán puede atenuar la cefalea inducida por PACAP38 en voluntarios sanos independientemente de la vasoconstricción, con efectos preventivos dependientes del tiempo que probablemente inhiben la sensibilización central al bloquear la transmisión de señales periféricas de los nociceptores meníngeos. De manera similar, dado que los efectos antinociceptivos del ketorolaco pueden depender, al menos parcialmente, de la inhibición de los mediadores inflamatorios liberados por los mastocitos (sin actuar sobre la dilatación arterial), el enrojecimiento pronunciado de la piel (aliviado por fármacos antihistamínicos) puede estar

respaldado por la desgranulación de los mastocitos. Sin embargo, un estudio reciente ha reducido el papel de la desgranulación de los mastocitos en los ataques similares a la migraña inducidos por PACAP38, informando que el tratamiento previo con antihistamínico H1 y clamastina (fármaco anticolinérgico) no pudo prevenir los ataques. De manera similar, no se observaron cambios en los niveles plasmáticos periféricos de la triptasa mediadora inflamatoria de los mastocitos después de la infusión de PACAP38 en pacientes con MwoA.

Independientemente del papel de la vasodilatación y la desgranulación de los mastocitos en los ataques de migraña inducidos por PACAP38 y del receptor específico involucrado, existe evidencia preclínica convincente que sugiere que la vía PACAP38 es diferente de otras vías que provocan migraña. De hecho, en contra de la antigua hipótesis de que las vías PACAP y CGRP convergen a través del AMPc en la apertura de los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (KATP), una observación reciente respalda que la hipersensibilidad inducida por PACAP38 no está mediada por un aumento en la liberación de CGRP, lo que resalta claramente la vía PACAP38 a diferencia de otras vías que provocan migraña, como el CGRP y el trinitrato de glicerilo (este último conocido como un desencadenante de la migraña relacionado con el CGRP). Por ejemplo, un estudio en ratones con receptores CGRP genéticamente modificados (proteínas modificadoras de la actividad del receptor-1 knockout) mostró que PACAP38 inducía hipersensibilidad a la pata trasera y vasodilatación de la arteria carótida en ratones knockout para proteínas modificadoras de la actividad del receptor-1, así como en ratones pre-tratado con anticuerpo monoclonal contra CGRP. De manera similar, los anticuerpos monoclonales contra PACAP38 no mejoraron la aversión a la luz inducida por CGRP (como sustituto de la fobia similar a la migraña) en ratones, mientras que los mAb CGRP no bloquearon la aversión a la luz inducida por la infusión de PACAP38. Por lo tanto, el antagonismo de PACAP ha sido claramente identificado como un nuevo objetivo terapéutico y, por lo tanto, considerando específicamente los estudios de provocación preliminares que muestran que la infusión de PACAP, pero no de VIP, fue capaz de inducir ataques similares a la migraña, la atención se centró principalmente en PAC. Receptor -1 (caracterizado por una afinidad extremadamente mayor por el PACAP en comparación con el VIP, a diferencia de los receptores VPAC1 y VPAC2). Sorprendentemente, los anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor PAC1 no lograron demostrar beneficios terapéuticos en un estudio aleatorizado de fase 2 controlado con placebo. Por otro lado, dado que PACAP38 ejerce su actividad en otros receptores además de PAC1, no se puede excluir que los anticuerpos monoclonales dirigidos al ligando PACAP puedan ser más beneficiosos como estrategia preventiva de la migraña, y existen anticuerpos monoclonales anti-PACAP dirigidos al ligando en desarrollo (es decir, LY 3451838, Lu AG09222). Muy recientemente, un estudio demostró que Lu AG09222 redujo el dolor de cabeza en controles sanos e inhibió la vasodilatación cefálica concomitante y el aumento de la frecuencia cardíaca inducido por PACAP38. Asimismo, se han anunciado resultados positivos respecto al estudio de fase II con Lu AG09222 en prevención de la migraña (ensayo HOPE), con una reducción estadísticamente significativa mayor en el número de días mensuales con migraña (DMM) desde el inicio hasta las semanas 1 a 4 de tratamiento en pacientes tratados con el anticuerpo anti-ligando PACAP en comparación con placebo en ausencia de problemas de tolerabilidad.

VIP

VIP es un miembro de la superfamilia de péptidos VIP/secretina/glucagón, estructuralmente conectado a PACAP, que cumple diversas funciones en el cuerpo. Su función principal es la vasodilatación, que se produce tanto en la circulación sistémica como en tejidos específicos, incluidos el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal y los sistemas nerviosos central y periférico. Sin embargo, participa en la regulación de diferentes procesos fisiológicos, como la contracción del músculo liso, la secreción glandular, las respuestas inmunes y la inflamación. Además de su función vasodilatadora, VIP también actúa como neurotransmisor y neuromodulador en las fibras nerviosas perivasculares parasimpáticas cerebrales y los ganglios parasimpáticos craneales. Los efectos biológicos del VIP están mediados por los receptores VPAC1 y VPAC2 y, en mucha menor medida, por

los receptores PAC1. VIP y sus receptores se expresan en células del músculo liso, neuronas y células gliales de los ganglios trigémino y esfenopalatino, y en el núcleo caudal del trigémino. VIP sólo puede cruzar la barrera hematoencefálica en una medida muy pequeña. El supuesto papel de VIP en la fisiopatología de la migraña todavía está en debate: por un lado, se han informado niveles plasmáticos elevados de VIP en la circulación craneal de pacientes con migraña con síntomas autonómicos pronunciados durante los ataques de migraña, pero también en pacientes con migraña crónica durante el período interictal, en comparación con pacientes con migraña episódica y controles sanos. Por otro lado, los estudios de provocación con una infusión de VIP durante 20 minutos dieron como resultado una dilatación de corta duración de las arterias meníngeas temporal superficial y media en ausencia de dolor de cabeza, tanto en controles sanos como en pacientes con migraña. VIP es la primera sustancia que dilata notablemente las arterias intra y extracraneales; sin embargo, no induce migraña, lo que debilita aún más la hipótesis de un origen puramente vascular de la migraña. Sin embargo, más recientemente, se ha demostrado que un modelo de infusión prolongada de VIP causa dilatación duradera de la arteria temporal superficial y dolor de cabeza retardado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con migraña.

La familia Calcitonina/CGRP

La familia calcitonina/CGRP es un grupo de péptidos que comparten similitudes estructurales, incluidos la calcitonina, CGRP, amilina y adrenomedulina. Más allá del CGRP, tanto la amilina como la adrenomedulina se han investigado exhaustivamente para determinar su participación en la fisiopatología de la migraña. Los receptores de la familia de péptidos de calcitonina constan de dos receptores acoplados a proteína G como el receptor de calcitonina (CTR) y el receptor similar a la calcitonina (CLR), junto con proteínas modificadoras de la actividad del receptor accesorio (RAMP). Estas interacciones proteína-proteína habilitan receptores con afinidad variable por diferentes combinaciones de péptidos de la familia de la calcitonina.

Adrenomedulina

La adrenomedulina es una hormona peptídica endotelial multifuncional aislada por primera vez en 1993 de la médula suprarrenal. Existe en dos isoformas diferentes con afinidad y funciones casi superpuestas: AM1, un péptido de 52 aminoácidos, y AM2, un péptido de 53 aminoácidos. Ambas isoformas se expresan en altas concentraciones en las células endoteliales vasculares, las células del músculo liso y las células inmunitarias. La adrenomedulina se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y participa en diversos procesos fisiológicos, incluida la vasodilatación, la broncodilatación, la homeostasis de líquidos, la angiogénesis, la respuesta inmune y la regulación hormonal. Debido a sus diversas funciones y distribución generalizada, la adrenomedulina ha atraído considerable atención como posible objetivo terapéutico para varios trastornos, como la hipertensión, la retinopatía y la tumorigénesis. La fuerte relación molecular con el CGRP sugiere un papel de la adrenomedulina en la fisiopatología de la migraña, probablemente mediada por sus efectos sobre la vasodilatación, la inflamación neurogénica y la percepción y transmisión del dolor.

Los estudios preclínicos han demostrado que la administración de adrenomedulina induce la dilatación de las arterias durales y piales, reduce la presión arterial media y aumenta el flujo sanguíneo cerebral local. Sin embargo, estos efectos son inhibidos por los antagonistas canónicos del receptor CGRP. El óxido nítrico y el AMPc participan en la vasodilatación inducida por la adrenomedulina, lo que implica aún más su papel en la vasodilatación relacionada con la migraña. La adrenomedulina ejerce un efecto proinflamatorio, pero también antiinflamatorio, al inhibir la producción y liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), en diversos estudios preclínicos. Además, si por un lado se informa que la adrenomedulina tiene funciones pronociceptivas, por otro modula el procesamiento del dolor en varios niveles, incluida la médula espinal y el sistema trigémino. Específicamente, las investigaciones preclínicas experimentales demostraron que la administración intratecal de adrenomedulina puede inducir hiperalgesia térmica y alodinia mecánica en la prueba de formalina en ratas.

Amilina

La amilina es un péptido de 37 aminoácidos que pertenece a la familia de péptidos CGRP y comparte una importante identidad de secuencia de aminoácidos con el CGRP. Esta hormona neuroendocrina se secreta junto con la insulina de las células β pancreáticas en respuesta a la ingesta de alimentos. Actúa en el cerebro para promover la saciedad, señalar el final de una comida y reduce los niveles de glucosa en sangre al disminuir la secreción de glucagón. La pramlintida, un mimético de la amilina, es un fármaco aprobado para el tratamiento de la diabetes que requiere insulina y también se ha estudiado como posible tratamiento para la obesidad en ensayos clínicos.

La expresión de amilina se extiende más allá de las células pancreáticas y se puede encontrar en los ganglios de la raíz dorsal, así como en las neuronas de los ganglios del trigémino. Sin embargo, los anticuerpos utilizados para detectar amilina en los ganglios trigéminos también reconocen el CGRP debido a las altas similitudes de secuencia entre estos dos neuropéptidos. La amilina se une al menos a tres receptores distintos con alta afinidad: AMY1, AMY2 y AMY3. Estos receptores constan de CTR central en combinación con uno de RAMP1, RAMP2 o RAMP3. El CGRP también puede activar el receptor AMY1, que contiene la subunidad RAMP1. Si bien la amilina es potente en el receptor de amilina, tiene una activación débil en el receptor CGRP; por el contrario, el CGRP activa ambos receptores con una potencia similar. En particular, medicamentos como gepants y erenumab antagonizan eficazmente el receptor CGRP y el receptor AMY1 y ese es el mecanismo propuesto para explicar las diferencias en los efectos adversos entre los anticuerpos monoclonales dirigidos al ligando CGRP *versus* el receptor CGRP y para proporcionar una justificación de las diferencias observadas al cambiar entre estas moléculas.

El papel potencial de la amilina en el dolor se ha explorado en estudios preclínicos, que indican que la amilina puede inducir comportamientos pronociceptivos y similares a la migraña en roedores. Por ejemplo, los ratones knock-out para amilina mostraron comportamientos nociceptivos reducidos en respuesta a estímulos químicos de dolor (inyecciones de formalina), mientras que la amilina en ratones hembra (pero no machos) disminuye los umbrales de dolor mecánico, aumenta la aversión a la luz e induce una respuesta de entrecerrar los ojos al tiempo que reduce el umbral térmico. El comportamiento del dolor después de la amilina se revirtió consistentemente cuando se administraron antagonistas de la amilina, como AC187 y Amy8-37 de rata. Por lo tanto, se puede argumentar que los efectos de la amilina dependen en gran medida de factores como el sexo, la vía de administración o las vías nociceptivas específicas investigadas.

Por el contrario, los estudios que examinan la amilina en los trastornos de cefalea primaria sugieren un posible papel pronociceptivo. Se han encontrado niveles elevados de amilina circulante en pacientes con migraña crónica y, en menor medida, episódica, independientemente del estado metabólico y la obesidad, lo que sugiere un papel importante en la fisiopatología de la migraña. De hecho, un estudio cruzado doble ciego demostró que el porcentaje de pacientes con migraña que informaron ataques de dolor de cabeza o ataques similares a la migraña después de la infusión de pramlintida no fue significativamente diferente de la infusión de CGRP. La pramlintida fue capaz de inducir dolor de cabeza en el 88% de los pacientes y un ataque similar a la migraña en el 41% de los pacientes (en comparación con el 97% y el 56% respectivamente con la infusión de CGRP). La pramlintida, al igual que la amilina, es un agonista débil del receptor canónico CGRP (CLR/RAMP1), con actividad aún menor en los receptores de adrenomedulina. Esto sugiere que los complejos CTR/RAMP, particularmente AMY1, median ataques similares a la migraña inducidos por pramlintida. Algunos pacientes responden sólo al CGRP, mientras que otros responden sólo a pramlintida. De manera similar, la administración de pramlintida no elevó los niveles circulantes de CGRP, y la concentración plasmática máxima de pramlintida fue insuficiente para activar el receptor de CGRP, lo que indica que los ataques similares a la migraña inducidos por pramlintida probablemente sean independientes de la participación de la vía CGRP.

Canales de potasio

Dirigirse a cada vía de señalización por separado ha demostrado tener un éxito sólo parcial, lo que sugiere que un determinante común puede representar un nuevo objetivo potencialmente capaz de revolucionar el tratamiento preventivo de la migraña. En este contexto, cabe destacar que las vías de CGRP, PACAP, adrenomedulina y amilina, pero también del óxido nítrico, convergen para aumentar los niveles de AMPc o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), lo que lleva a la apertura final de los canales KATP o BKCa con la consiguiente actividad celular, salida de potasio y, a su vez, hiperpolarización de la membrana y respuesta celular específica del tejido.

Canal KATP

Los canales KATP son grandes complejos proteicos transmembrana heterooctámeros constituidos por cuatro subunidades del canal de K^+ rectificador interno formador de poros (p. ej., Kir6.1 o Kir6.2) y cuatro subunidades reguladoras del receptor de sulfonilurea (p. ej., SUR1, SUR2A o SUR2B). Descritos por primera vez en las células del músculo cardíaco, los canales KATP también se encuentran en el páncreas, las células del músculo esquelético, las células del músculo liso y el sistema nervioso. Los canales KATP se caracterizan por una diversidad estructural y funcional determinada por distintas combinaciones de subunidades Kir y SUR. Los canales Kir6.2/SUR1 KATP se expresan en las células β pancreáticas, el sistema nervioso periférico (p. ej., los ganglios del trigémino) y el SNC (p. ej., el núcleo caudal del trigémino), mientras que los subtipos Kir6.2/SUR2A se encuentran exclusivamente en las células cardíacas. El más relevante en la fisiopatología de la migraña parece ser Kir6.1/SUR2B, que constituye el principal canal KATP en las células del músculo liso vascular, así como en los ganglios del trigémino y en el núcleo caudal del trigémino. Los canales KATP se activan mediante nucleótidos unidos a Mg^{2+} y difosfato de adenosina (ADP, que actúan sobre la subunidad SUR y se inhiben al unirse el ATP intracelular a la subunidad Kir6). Por lo tanto, los canales KATP están abiertos durante estados de baja actividad metabólica (p. ej., bajos niveles de ATP/altos niveles de ADP) que resultan en una hiperpolarización de la membrana plasmática. La capacidad de acoplar el estado metabólico celular (relación ATP/ADP) a la actividad eléctrica de la membrana celular es crítica en numerosos procesos fisiológicos y es característica clave de los canales KATP.

Varios abridores de canales KATP (como nicorandil, minoxidil, pinacidil y diazóxido) se utilizan en la práctica clínica debido a sus efectos vasodilatadores en la angina y la hipertensión, así como en la alopecia, aunque se ven afectados por el dolor de cabeza, uno de los efectos secundarios más reportados debido a la hecho de que los canales KATP (particularmente los subtipos Kir6.1/SUR2B) también se expresan en la arteria meníngea media.

Si bien la administración intravenosa de levcromakalim, un abridor del canal KATP, induce dolor de cabeza y dilatación de la arteria meníngea media en voluntarios sanos, lo que se revierte con la inyección de sumatriptán, provoca ataques similares a la migraña en el 100% de los pacientes con migraña y migraña con ataques de aura en el 59% de pacientes con migraña con aura. Estas observaciones llevaron a investigaciones sobre el bloqueo de los canales KATP por la glibenclamida (un bloqueador inespecífico de los canales KATP que pertenece a la segunda generación de sulfonilurea utilizada en la diabetes mellitus) con el fin de determinar su fiabilidad como un enfoque putativo para la prevención de la migraña. En realidad, aunque en estudios preclínicos se demostró la eficacia de la glibenclamida para revertir la vasodilatación relacionada con CGRP, PACAP o prostaciclina e inhibir la hipersensibilidad cutánea en ratones hembra inyectados con levcromakalim o trinitrato de glicerilo, no logró prevenir los ataques de dolor de cabeza inducidos por levcromakalim, PACAP38, o CGRP en humanos, siendo capaz solo de retrasar la aparición del dolor de cabeza inducido por levcromakalim. Se podría argumentar que los ataques de dolor de cabeza están mediados por la activación de isoformas específicas de las subunidades del receptor de sulfonilurea de los canales KATP, y se necesitan bloqueadores de KATP más selectivos que la glibenclamida para dilucidar aún más el papel de los canales de potasio en los mecanismos fisiopatológicos de la migraña. Por ejemplo, la subunidad SUR2B, ampliamente expresada en el sistema trigéminovascular, puede representar un objetivo terapéutico futuro valioso para el tratamiento de la migraña.

BKCa

Los canales BKCa son complejos proteicos de membrana octamérica que constan de cuatro subunidades formadoras de poros (α) asociadas con cuatro subunidades accesorias (β) que regulan el comportamiento de activación del canal. Se han descubierto cuatro subunidades β distintas ($\beta 1$ – $\beta 4$). Las subunidades $\beta 2$ y $\beta 3$ comparten similitudes de secuencia con $\beta 1$, pero a diferencia de $\beta 1$ y $\beta 4$, que favorecen la conformación activa, $\beta 2$ y $\beta 3$ promueven una conformación inactiva rápida en los canales BKCa. La subunidad $\beta 1$ se expresa principalmente en el músculo liso y en algunas neuronas del ganglio trigémino y del núcleo caudal del trigémino, mientras que la subunidad $\beta 4$ se expresa en gran medida en todo el cerebro.

Los abridores de canales de BKCa, como andolast y cilostazol, se han investigado para el tratamiento del asma bronquial y la claudicación intermitente, respectivamente, y ambos se asociaron con eventos adversos frecuentes, incluido el dolor de cabeza. Específicamente, se sabe que el cilostazol induce dolores de cabeza en voluntarios sanos, así como ataques similares a la migraña en pacientes con migraña. Para confirmar el papel de los canales BKCa en la fisiopatología de la migraña, se ha utilizado MaxiPost, un modulador positivo de los canales BKCa, con altas propiedades lipófilas que facilitan su cruce de la barrera hematoencefálica, para explorar sistemáticamente el dolor de cabeza después de la activación del canal BKCa. Estudios específicamente provocativos han demostrado que la administración intravenosa continua durante 20 minutos de 0.05 mg/min de MaxiPost indujo ataques de dolor de cabeza en el 90% de los controles sanos y en el 100% de los pacientes con MwOA; el 95% de los pacientes con migraña desarrollaron ataques similares a los de la migraña. La vasodilatación duradera que resulta en una sensibilización inducida mecánicamente de las aferencias perivasculares del trigémino, así como la salida de potasio (K^+) y la acumulación extracelular, que resulta en una sensibilización inducida químicamente de las aferencias perivasculares del trigémino, se han propuesto como mecanismos para los ataques de migraña inducidos por la activación del canal BKCa.

Se han desarrollado varios bloqueadores no selectivos de los canales de BKCa, como la iberiotoxina y la paxilina, pero no están aprobados para uso clínico debido al riesgo de eventos adversos graves. Por lo tanto, se requieren bloqueadores selectivos contra las subunidades $\beta 1$ o $\beta 4$, que se sabe que se expresan en estructuras relacionadas con la migraña, para desarrollar moléculas terapéuticas eficaces con buenos perfiles de seguridad y tolerabilidad.

Sistema Purinérgico

El sistema purinérgico es una vía de señalización compleja que implica la detección, liberación y respuesta a nucleótidos y nucleósidos de purina, como la adenosina y el ATP, implicados en diversos procesos fisiológicos y patológicos. El sistema purinérgico participa en la regulación de la función cardiovascular, las respuestas inmunitarias, la motilidad gastrointestinal y la función renal, así como en la inflamación y la percepción del dolor. Además, juega un papel fundamental en la regulación de la neurotransmisión en los sistemas nerviosos central y periférico, donde el ATP y la adenosina actúan como neuromoduladores y participan en la transmisión sináptica y la plasticidad. Hasta la fecha se conocen 19 receptores purinérgicos, subdivididos en dos grupos principales: receptores de adenosina (receptores P1) y receptores de nucleótidos de purina/pirimidina (ATP, ADP, UTP, UDP) (receptores P2). Más en profundidad, hay cuatro subtipos de receptores P1, a saber, A1, A2A, A2B y A3, y quince receptores P2 representados por dos familias: receptores de canales iónicos activados por ligando ionotrópico P2X y receptores acoplados a proteína G metabotrópicos P2Y. El ATP puede actuar como neurotransmisor en los nervios no adrenérgicos no colinérgicos (NANC) que irrigan el intestino y la vejiga o como cotransmisor en los nervios simpáticos (junto con la noradrenalina y el neuropéptido Y), los nervios parasimpáticos (junto con la acetilcolina y el péptido intestinal vasoactivo), en nervios inhibidores de NANC entéricos (con óxido nítrico y VIP) y en nervios sensitivos-motores (junto con CGRP y sustancia P). Ambos grupos de receptores, concretamente P1 y P2, se han explorado como objetivos terapéuticos para varias enfermedades. Entre estos, el agonista adenosina (que se une a los

receptores P1) se usa para tratar la taquicardia supraventricular, mientras que los antagonistas del receptor P2Y₁₂ (distribuidos principalmente en las plaquetas), particularmente clopidogrel y ticlopidina, se usan actualmente como agentes antiplaquetarios.

La implicación de la señalización purinérgica en la fisiopatología de la migraña está fuertemente respaldada por la mayor concentración sanguínea de adenosina en el curso de los ataques de migraña, así como por la capacidad de la adenosina o el dipiridamol (un inhibidor de la captación de adenosina) para inducir dolor de cabeza o ataques similares a la migraña cuando se administran por vía intravenosa en el 78% de los pacientes con migraña.

La adenosina, a través de los receptores P1, puede desempeñar un doble papel en las migrañas ya que podría provocar tanto la sensibilización del sistema trigéminovascular como su inhibición. Más específicamente, la estimulación de los receptores de adenosina A₁ (expresados en el sistema trigéminovascular, incluido el ganglio trigémino y el núcleo caudal del trigémino) inhibe el sistema trigémino vascular al reducir la activación neuronal del núcleo trigémino y disminuir la liberación de CGRP. Por el contrario, la estimulación de los receptores A_{2A} y A_{2B}, ubicados en las células del músculo liso vascular y en las terminales nerviosas pre y postsinápticas, provoca vasodilatación dural, lo que conduce a la estimulación del sistema trigéminovascular. La prueba del concepto proviene de estudios preclínicos que utilizan agonistas selectivos del receptor A₁ GR79236 y GR190178, capaces de inhibir el sistema trigéminovascular actuando directamente sobre el núcleo del trigémino e inhibiendo la liberación de CGRP, en ausencia de vasoconstricción. Desafortunadamente, estas moléculas, debido a sus efectos no deseados sobre el corazón y los nervios autónomos, con frecuencia inducen bradicardia e hipotensión, lo que hace que este enfoque no sea asequible en la práctica clínica.

Por otro lado, los receptores P1 y P2, ampliamente expresados en el SNC, particularmente en las neuronas y las células gliales, así como en los músculos lisos y el endotelio del sistema vascular, parecen estar igualmente implicados en la fisiopatología de la migraña. En particular, la activación de los receptores P2X en los músculos lisos por el ATP (junto con la noradrenalina como cotransmisor) induce una vasoconstricción que es liberada por los nervios simpáticos perivasculares y las células endoteliales dañadas. Además, el ATP activa los receptores P2X y P2Y en las células endoteliales, que liberan factor relajante derivado del endotelio (EDRF) en la sangre, lo que provoca vasodilatación y produce hiperemia reactiva y dolor. Los receptores P2Y₁₃ y P2X₃ también se expresan tanto en el ganglio trigémino humano como en la arteria meníngea media. La administración de un agonista de los receptores P2Y₁₃ (p. ej., ADPβS) puede causar contracción de la arteria meníngea media *in vitro*, reducción de la vasodilatación de la arteria dural después de la estimulación eléctrica periarterial *in vivo* y reducción de la liberación de CGRP tanto de la duramadre como del ganglio trigémino *in situ*. La administración de un agonista de los receptores P2X₃ (p. ej., abmetATP) provoca tanto la liberación de CGRP como la dilatación de la arteria meníngea media, lo que hace que los antagonistas del receptor P2X₃ activados por ATP sean candidatos prometedores para el desarrollo de fármacos antimigrañosos, como AF-219 y A-317491 caracterizado por propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas favorables que merecen una mayor exploración en ensayos clínicos. Sin embargo, la complejidad del sistema de señalización purinérgica y la falta de modelos animales adecuados plantean limitaciones a la hora de traducir esta investigación en aplicaciones clínicas.

Sistema opioide

El sistema opioide desempeña un papel central en la percepción y modulación del dolor, pero también en el estado de ánimo y la sensación de bienestar. Hay cuatro subtipos principales de receptores opioides: receptores opioides μ , δ y κ , y receptores opioides tipo 1 (ORL-1)/receptor de nocicepción. Varias sustancias endógenas ejercen su efecto sobre estos receptores. Entre estos, las encefalinas son ligandos endógenos con alta afinidad por el receptor δ , mientras que las endorfinas activan preferentemente el receptor μ y las dinorfinas activan preferentemente el receptor κ .

Receptores δ -opioides

Los receptores opioides δ se expresan ampliamente en regiones del cerebro implicadas en el procesamiento del dolor, como la raíz dorsal y los ganglios trigéminos, así como la médula espinal. Sin embargo, a diferencia de los receptores μ , su densidad es relativamente baja en los circuitos nociceptivos del mesencéfalo y el tronco del encéfalo. Por el contrario, los receptores opioides δ se expresan altamente en regiones del cerebro involucradas en el procesamiento de los contenidos emocionales de la experiencia del dolor y la regulación del estado de ánimo, incluidas las estructuras límbicas del prosencéfalo, el cuerpo estriado, el hipocampo, el hipotálamo y el sistema neuroendocrino.

Los estudios preclínicos en ratones han demostrado que los agonistas δ inhiben la alodinia mecánica y térmica inducida por nitroglicerina (NTG). De hecho, los ratones que carecen de receptores opioides δ muestran modificaciones mínimas en el umbral del dolor agudo, pero exhiben un dolor neuropático e inflamatorio significativamente mayor. De manera similar, se ha descubierto que los agonistas δ reducen eficazmente las conductas que ocurren en respuesta al dolor evocado persistentemente. En conjunto, estos hallazgos sugieren que, a diferencia de los receptores μ , los receptores opioides δ tienen una participación limitada en el dolor agudo.

Existe evidencia convergente de que los receptores δ -opioides están implicados en la ansiedad, el estado de ánimo y el bienestar general, como lo demuestra el hecho de que la eliminación genética de los receptores δ -opioides o preproencefalinas produce mayores niveles de ansiedad y comportamientos similares a los depresivos en modelos animales. De manera similar, la inhibición farmacológica de los receptores opioides δ aumenta los comportamientos de ansiedad, que pueden revertirse mediante el agonista del receptor δ SNC80.

Aunque los receptores opioides δ tienen solo un papel parcial en el dolor agudo, los agonistas δ han demostrado eficacia en modelos agudos y crónicos de alodinia asociada a migraña. Los agonistas δ (p. ej., SNC80, ARM390 y JNJ20788560) inhiben la hiperalgesia mecánica provocada por NTG y SNC80 suprime la aversión condicionada al lugar en ratones y la depresión cortical propagada en respuesta a la aplicación continua de KCl en roedores. Además, se ha informado que los agonistas de los receptores opioides δ inhiben la liberación de CGRP de las neuronas del trigémino activadas. Es importante destacar que el tratamiento repetido con SNC80 no induce dolor de cabeza por abuso de medicación ni hiperalgesia inducida por opioides, a diferencia de lo que sucede con la administración de morfina o sumatriptán, lo que sugiere un menor potencial de abuso con el uso de agonistas δ en comparación con los agonistas de los receptores μ .

Dado que los receptores opioides δ se expresan en gran medida tanto en el sistema periférico como en el SNC, no está claro qué sitios regulan los efectos terapéuticos en la migraña. Sin embargo, un estudio reciente en el que se utilizaron ratones knockout para el receptor opioide δ (p. ej., para Nav1.8), que expresan entre un 50 y un 70% menos de receptor opioide δ en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (considerando que Nav1.8 se expresa en más del 90% de los nociceptores y mecanosensores periféricos), reveló que el efecto antialodínico de SNC80 en el modelo NTG de migraña se redujo solo ligeramente. Sin embargo, los efectos cefálicos de SNC80 permanecieron intactos, ya que continuó inhibiendo la aversión condicionada al lugar asociada con NTG y disminuyendo la depresión cortical propagada. Estos resultados sugieren que los efectos antimigrañosos de los agonistas δ ocurren principalmente en el SNC, lo que indica que los agonistas δ penetrantes en el cerebro serían más efectivos en el tratamiento de la migraña, aunque necesariamente se requiere la activación y “funcionalización” de los receptores.

La participación de los receptores opioides δ en la migraña es innegable y, considerando el bajo potencial de abuso, ciertamente pueden representar un objetivo para las terapias contra la migraña. En este sentido, un agonista δ diseñado para el tratamiento de la migraña (TRV250) ha completado un ensayo clínico de fase I y ha demostrado una alta seguridad y tolerabilidad.

Receptores κ -opioides

Los receptores κ -opioides se expresan ampliamente en estructuras implicadas en la modulación de la recompensa, los estados de ánimo y la función cognitiva, como el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal, el hipocampo, el cuerpo estriado, la amígdala, el locus coeruleus, la sustancia negra, la región dorsal, el núcleo del rafe y el hipotálamo. Por lo tanto, los receptores opioides κ se han identificado recientemente como una nueva diana terapéutica putativa para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés, incluida la ansiedad, la depresión y la búsqueda de drogas. Con base en estas observaciones, se ha planteado la hipótesis de que los antagonistas de los receptores opioides κ pueden servir como terapias preventivas eficaces para la migraña relacionada con el estrés, así como en pacientes con dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos. Un estudio muy reciente ha demostrado que la administración sistémica de un agonista de los receptores opioides κ en roedores provocó comportamientos, como aumento de la sed y la micción, que son consistentes con los síntomas premonitorios de migraña observados clínicamente. Este hallazgo sugiere que apuntar a los receptores opioides κ hipotalámicos podría permitir una intervención temprana para el tratamiento preventivo, incluso antes de la fase de dolor de cabeza. De acuerdo con esta hipótesis, se ha descubierto que el bloqueo de los receptores opioides κ previno tanto la alodinia inducida por el estrés como el aumento del CGRP plasmático en ratas tratadas crónicamente con sumatriptán como modelo de dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos (haciéndolas hipersensibles al estrés por luz brillante y produciendo un aumento en el CGRP plasmático que conduce a alodinia cefálica y periférica).

Un nuevo antagonista de los receptores opioides κ , CERC-501 (anteriormente conocido como LY2456302) se encuentra actualmente en ensayos clínicos para los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad y ha demostrado ser seguro, bien tolerado y selectivo, disponible por vía oral y reversible. Los antagonistas están actualmente en desarrollo. Según estos primeros resultados de eficacia, seguridad y tolerabilidad, los antagonistas del receptor κ pueden funcionar como una terapia prometedora para la migraña.

Familia de canales de potencial receptor transitorio (TRP)

La superfamilia de canales TRP comprende más de 50 miembros heterogéneos, todos los cuales sirven como transductores sensoriales y contribuyen a diversas funciones, como la termo y osmosensación, la visión, el tacto y el dolor. Dentro de los mamíferos, esta superfamilia se compone de seis subfamilias y 28 miembros, que actúan como canales no selectivos permeables a los cationes. Los TRP comparten un marco estructural similar, que consta de seis dominios transmembrana que se ensamblan como homo o heterotetrámeros. Los canales TRP exhiben permeabilidad no selectiva al Ca^{2+} , observándose diferentes relaciones de permeabilidad $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ entre los distintos miembros de la superfamilia TRP. Las seis subfamilias de TRP se clasifican como canales TRP canónico (TRPC), TRP melastatina (TRPM), TRP polycistina (TRPP), TRP mucolipina (TRPML), TRP vanilloide (TRPV) y TRP anquirina (TRPA). Ciertas subfamilias abarcan múltiples miembros (p. ej., los ocho receptores TRPM [TRPM1-8]) o solo un miembro (es decir, el canal TRPA1) y están influenciadas por una amplia gama de estímulos psicoquímicos endógenos y exógenos, incluidos mediadores intracelulares. Varios miembros de la familia TRP se expresan de manera destacada en distintos subconjuntos de neuronas sensoriales primarias, donde desempeñan un papel en la detección de estímulos físicos y químicos nocivos. Estos canales, incluidos TRPV1-4, TRPA1 y TRPM8, se han denominado colectivamente canales termo-TRP debido a su capacidad para ser activados por una amplia gama de temperaturas,

incluido el frío o el calor nocivos. Se ha postulado que los termo-TRP contribuyen a la transmisión y modulación de señales nociceptivas a través de múltiples vías, constituyendo el grupo más grande de canales iónicos nociceptivos involucrados en la sensación de dolor. Los estudios genéticos y farmacológicos han indicado que los canales TRPV1, TRPV4 y TRPA1 contribuyen de manera importante en los modelos de dolor inflamatorio y neuropático. Estos receptores se localizan y se expresan en un subconjunto de neuronas sensoriales primarias en los ganglios de la raíz dorsal, los ganglios del trigémino y los ganglios vagales, pero también en el hipotálamo (es decir, TRPV1 y TRPA1), así como en la corteza, el núcleo caudado, y amígdala (es decir, TRPA1). Además, TRPA1 también se ha identificado en células del linaje de células de Schwann/oligodendrocitos, queratinocitos, células endoteliales vasculares y fibroblastos de la piel.

Varios PRT se han implicado en diferentes vías implicadas en la migraña. Específicamente, se han observado terminales TRPA1 positivos (TRPA1⁺) tanto en las fibras C como en las fibras Aδ del núcleo caudal del trigémino, frecuentemente co-localizadas con CGRP, lo que sustenta la liberación de neuropéptidos desde las terminales centrales y periféricas de los nociceptores del trigémino. Se ha observado vasodilatación meníngea después de la administración intranasal de agonistas de TRPA1, mientras que se ha demostrado que un antagonista selectivo del receptor TRPA1 y un antagonista tópico de CGRP (CGRP8-37) previenen el aumento del flujo sanguíneo. En ratas, un antagonista de TRPA1 redujo la alodinia mecánica causada por la constricción del nervio infraorbitario y los biomarcadores de dolor desencadenados por NTG, probablemente inhibiendo la estimulación de TRPA1 mediada por óxido nítrico en el soma de los nociceptores del trigémino, con una liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que, a su vez, promueve una vía de retroalimentación dependiente de ROS/TRPA1 que sustenta la alodinia. Se ha descubierto que la umbelulosa, el componente principal de la *Umbellularia californica* (laurel de California) y un agonista de TRPA1 (capaz de inducir el comportamiento nociceptivo, la vasodilatación de la mucosa nasal y la liberación de CGRP del tejido meníngeo en ratas), desencadena síntomas similares a los de la migraña y en racimos. En ratones desactivados para TRPA1 se eliminaron todas las respuestas observadas a la umbelulona. Estos hallazgos están en línea con la hipótesis de que sustancias inductoras de migraña como el cloro, el humo del cigarrillo, el formaldehído y otras pueden ejercer sus efectos en humanos estimulando TRPA1, donde también actúan ciertos analgésicos comúnmente utilizados para el tratamiento de los ataques de migraña. De manera similar, se ha descubierto que los derivados de pirazolona (p. ej., dipirona, antipirina, aminopirina y propifenazona), utilizados para proporcionar un alivio agudo en los ataques de migraña con un mecanismo de acción poco claro, antagonizan selectivamente TRPA1 tanto *in vitro* como *in vivo*, atenuando la nocicepción y la alodinia en modelos animales de dolor neuropático e inflamatorio a través de un mecanismo mediado por TRPA1 (independientemente de la producción de prostaglandinas).

Durante la última década se han logrado avances significativos en el desarrollo de antagonistas selectivos y potentes de TRPA1 y cinco de ellos han sido evaluados en ensayos clínicos para su uso potencial en el tratamiento del dolor o el asma con diferentes resultados. Sin embargo, los antagonistas de TRPA1 no se han probado específicamente para la migraña hasta el momento, aunque una serie de antagonistas de TRPA1 selectivos y de alta afinidad se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase I y fase II para diversas enfermedades caracterizadas por un componente de dolor.

Glutamato

El glutamato es un neurotransmisor que ejerce una amplia gama de efectos complejos dentro del SNC a través de su unión a varios receptores diferentes, cada uno de los cuales posee propiedades estructurales y funcionales distintas. Estos receptores se pueden clasificar en términos generales en dos grupos: receptores de glutamato ionotrópicos, que actúan como canales, y receptores de glutamato metabotrópicos, que están acoplados a proteínas G. Los receptores ionotrópicos se pueden clasificar además en N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato

(AMPA) y 2-carboxi-3-carboximetil-4-isopropenilpirrolidina (kainato) receptores. Por otro lado, los receptores metabotrópicos se dividen en tres grupos (grupos I-III), situados principalmente postsinápticamente y activan la fosfolipasa C (I) o presinápticamente y activan la adenilil ciclasa (II-III). Las distintas ubicaciones también están relacionadas con sus funciones diferenciales (liberación o inhibición de glutamato) y, por tanto, con sus efectos sobre la actividad neuronal. Los receptores del grupo I ejercen predominantemente efectos pronociceptivos, mientras que los de los grupos II y III exhiben predominantemente propiedades antinociceptivas. Diversas pruebas clínicas y preclínicas han informado del papel del glutamato en la fisiopatología de la migraña, y también se han probado en estos pacientes fármacos que actúan en esta vía. De hecho, los antagonistas de los receptores de kainato y glutamato han demostrado eficacia en modelos animales de migraña, y la localización de los receptores de glutamato en regiones asociadas con la fisiopatología de la migraña, como el ganglio trigémino, el núcleo caudal del trigémino y el tálamo, respalda aún más su posible participación en los mecanismos de la migraña.

Se han detectado niveles elevados de glutamato en pacientes con migraña tanto episódica como crónica, tanto durante el período interictal como ictal, en la sangre, la saliva y el líquido cefalorraquídeo. En consecuencia, se ha informado que los tratamientos preventivos de la migraña con distintas farmacodinámicas reducen los niveles de glutamato en plasma, aunque estos hallazgos (especialmente las mediciones en sangre) no se han replicado de manera consistente y, hasta la fecha, no hay evidencia clínica farmacológica concluyente que demuestre la efectividad de atacar específicamente el glutamato, o sus receptores, como tratamiento de la migraña.

Silvestro M, Iannone LF, Orologio I, et al. Migraine Treatment: Towards New Pharmacological Targets. Int J Mol Sci. 2023;24(15):12268. Published 2023 Jul 31. doi:10.3390/ijms241512268.

Epilepsia

Microbiota intestinal en un modelo de epilepsia adquirida

Un eje microbiota intestinal-cerebro disfuncional está surgiendo como un mecanismo patogénico potencial en la epilepsia, particularmente en las formas pediátricas de epilepsia. Para agregar nuevos conocimientos sobre los cambios relacionados con el intestino en la epilepsia adquirida que se desarrolla temprano en la vida, **Antonella Riva y colegas** del *IRCCS Istituto Giannina Gaslini* y la *Università degli Studi di Genova*, utilizaron un enfoque multiómico en un modelo de rata con una incidencia de epilepsia del 56%. La presencia de convulsiones espontáneas se evaluó en ratas adultas 5 meses después del estado epiléptico inducido por kainato intraamígdala en el día 13 posnatal, mediante monitorización ECoG durante 2 semanas (24 horas al día, 7 días a la semana). Veintiséis ratas desarrollaron epilepsia (Epi), mientras que las 20 ratas restantes (No-Epi) no mostraron convulsiones espontáneas. Al final del monitoreo ECoG, todas las ratas y sus controles simulados (n=20) fueron sacrificados para análisis histopatológicos e inmunohistoquímicos cuantitativos de la estructura intestinal, la glía y los macrófagos, así como para análisis RTqPCR de marcadores de inflamación/estrés oxidativo. Al comparar ratas Epi, No-Epi y controles simulados, encontraron alteraciones estructurales, celulares y moleculares que reflejan un intestino disfuncional, que se asociaron específicamente con la epilepsia. En particular, la relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de la cripta y el número de células caliciformes se redujeron en el duodeno de las ratas Epi frente a las ratas No-Epi y los controles simulados ($p < 0.01$). La altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas en el duodeno y el yeyuno ($p < 0.01$) aumentaron en No-Epi frente a Epi y controles simulados. También detectaron macrófagos positivos para Iba1 mejorados, junto con un

aumento de las transcripciones de IL1b y NFE2L2 y de la proteína TNF, en el intestino delgado de ratas Epi frente a No-Epi y control simulado ($p < 0,01$), lo que denota la presencia de inflamación y estrés oxidativo. La inmunotinción astrogial de GFAP fue similar en todos los grupos experimentales. El análisis metagenómico en las heces recolectadas 5 meses después del estado epiléptico mostró que la proporción de dos filos dominantes (Bacteroidota-a-Firmicutes) aumentó de manera similar en ratas Epi y No-Epi frente a ratas de control simuladas. En particular, la abundancia relativa de familias, géneros y especies asociadas con la producción de AGCC difirió en ratas Epi y No-Epi, lo que describe una huella bacteriana asociada con la epilepsia. Además, las ratas Epi mostraron una firma metabólica sanguínea caracterizada por cambios en el metabolismo de los lípidos en comparación con las ratas No-Epi y las de control simulado.

Cada vez hay más pruebas que respaldan una comunicación mutua entre el cerebro y el intestino que está mediada principalmente por la microbiota intestinal (la totalidad de los microorganismos del tracto intestinal), que constituye el eje microbiota intestinal-cerebro. La disfunción de este eje se perfila como un mecanismo potencial implicado en las secuelas patológicas de trastornos neurológicos, incluida la epilepsia. En apoyo de ello, la microbiota intestinal está alterada en pacientes adultos y pediátricos con epilepsia farmacorresistente en comparación con pacientes con convulsiones sensibles a los medicamentos y controles sanos, así como en modelos animales de enfermedad genética o adquirida. El trasplante de heces de ratones con epilepsia adquirida a ratones sanos provocó una mayor susceptibilidad al estado epiléptico inducido por el quimioconvulsivo pilocarpina. Recíprocamente, el trasplante de heces de roedores sanos a enfermos redujo las convulsiones en modelos genéticos de epilepsia. Además, las dietas especiales, como la dieta cetogénica y la suplementación pre/probiótica, pueden modificar la microbiota, un efecto asociado con la reducción de las crisis tanto en pacientes epilépticos como en modelos animales. Los efectos anticonvulsivos de las intervenciones dietéticas en roedores se asociaron con un aumento de los niveles de GABA y la capacidad antioxidante en el cerebro, y una reducción de la neuroinflamación. En conjunto, los datos sugieren que la microbiota intestinal puede influir en la función cerebral y que la desregulación de la microbiota puede influir en las convulsiones.

La mayoría de los estudios clínicos sobre la microbiota intestinal en la epilepsia se han realizado en formas pediátricas de epilepsia. Los estudios han caracterizado las alteraciones intestinales y la disbiosis en modelos de epilepsia pediátrica, y los disponibles se centran en etiologías genéticas. Dado que falta información sobre la disfunción intestinal en modelos pediátricos de epilepsia adquirida, los autores italianos determinaron cambios estructurales intestinales, marcadores de inflamación y estrés oxidativo y composición de la microbiota fecal en ratas que desarrollaron epilepsia después de un estado epiléptico en una etapa temprana de la vida. Este modelo imita la epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo inducida por convulsiones prolongadas en la infancia. Las ratas desarrollan epilepsia como consecuencia de una lesión cerebral focal, independientemente de los fármacos convulsivos sistémicos que pueden afectar directamente al intestino. Además, el modelo muestra una incidencia de epilepsia de aproximadamente el 60% evaluada en la edad adulta, lo que permitió comparar mediciones en ratas con y sin epilepsia.

Antonella Riva et al. Identification of an epilepsy-linked gut microbiota signature in a pediatric rat model of acquired epilepsy. Neurobiology of Disease, Volume 194, 2024, 106469, ISSN 0969-9961, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106469>.

Discapacidad intelectual

La mala salud mental de los pacientes con discapacidad

Glenda M Bishop, Anne Marie Kavanagh, George Disney y Zoe Aitken, de la Unidad de Discapacidad y Salud, en el Centro para la Equidad en Salud de la Escuela de Población y Salud Global en la Universidad de Melbourne, analizaron las desigualdades en salud mental que sufren los pacientes con discapacidad en Australia. Los estudios transversales han demostrado que las personas con discapacidad tienen desigualdades sustanciales en salud mental en comparación con las personas sin discapacidad. Sin embargo, no se sabe si estas desigualdades han cambiado con el tiempo. Este estudio comparó la salud mental de personas con y sin discapacidad anualmente desde 2003 hasta 2020 para investigar las tendencias temporales en las desigualdades en salud mental relacionadas con la discapacidad. Los autores utilizaron datos anuales (2003-2020) de la Encuesta de Dinámica de Hogares, Ingresos y Trabajo en Australia. La salud mental se midió utilizando el Inventario de Salud Mental de cinco ítems. Para cada ola, calcularon estimaciones estandarizadas por edad ponderadas por población de las puntuaciones medias del Inventario de Salud Mental para personas con y sin discapacidad y calcularon la diferencia media en la puntuación del Inventario de Salud Mental para determinar las desigualdades. Los análisis se estratificaron por edad, sexo y grupo de discapacidad (sensorial o del habla, física, intelectual o de aprendizaje, psicológica, lesión cerebral o accidente cerebrovascular).

De 2003 a 2020, las personas con discapacidad tuvieron peor salud mental que las personas sin discapacidad, con puntuaciones promedio en el Inventario de Salud Mental de 9.8 a 12.1 puntos más bajas que las de las personas sin discapacidad. Para las personas con y sin discapacidad, las puntuaciones del Inventario de Salud Mental disminuyeron, lo que indica un empeoramiento de la salud mental, alcanzando el punto más bajo para ambos grupos en 2020. Para algunas subpoblaciones, incluidas las mujeres jóvenes y las personas con discapacidad intelectual, lesión cerebral o accidente cerebrovascular, las desigualdades en la salud mental empeoraron.

Este artículo confirma que las personas con discapacidad experimentan peor salud mental que las personas sin discapacidad. Comparado con hallazgos anteriores se ve que las desigualdades en salud mental relacionadas con la discapacidad se han mantenido durante un largo período y están empeorando en algunas subpoblaciones.

Bishop GM, Kavanagh AM, Disney G, Aitken Z. Trends in mental health inequalities for people with disability, Australia 2003 to 2020. Aust N Z J Psychiatry. 2023;57(12):1570-1579. doi:10.1177/00048674231193881.



euroespes
health

Cáncer

Cáncer de Mama: *The Lancet Breast Cancer Commission*

La Comisión de *The Lancet* dedicada a elaborar un informe sobre el cáncer de mama acaba de hacer públicas sus conclusiones basadas en 6 temas mayores: (1) prevención del cáncer de mama, (2) personalizar el tratamiento del cáncer de mama, (3) manejo inclusivo óptimo del cáncer de mama metastásico, (4) abordar las brechas e inequidades en el cáncer de mama mediante la colaboración global, (5) identificar los costos ocultos del cáncer de mama, y (6) comunicación y empoderamiento en cáncer de mama.

La Comisión de Cáncer de Mama de *The Lancet*, un grupo internacional diverso y multidisciplinario, es unánime en la determinación de mejorar las vidas de todas las personas que viven con cáncer de mama o están en riesgo de padecerlo. La Comisión se reunió en julio de 2021 y se comprometió a elevar el nivel de atención del cáncer de mama para cerrar la brecha de equidad que existe entre los países y dentro de ellos. Durante un período de dos años, intercambiaron ideas, analizaron la literatura, obtuvieron fondos para una investigación piloto específica que proporcionó nuevos datos y elaboraron el informe de la Comisión para reducir los efectos que el cáncer de mama tiene en la sociedad.

A pesar de los enormes avances en la investigación y el tratamiento del cáncer de mama en las últimas tres décadas, que llevaron a una reducción de más del 40% en la mortalidad por cáncer de mama en algunos países de altos ingresos, persisten desigualdades y muchos grupos quedan sistemáticamente rezagados, ignorados e incluso olvidados. Los hallazgos sugieren que esto es un error, ya que las personas con cáncer de mama son indispensables para el tejido socioeconómico y la cultura. Se desconoce el número de personas que viven con cáncer de mama metastásico porque muchos registros de cáncer no registran las recaídas. Muchas pacientes con cáncer de mama metastásico se sienten abandonadas, aisladas, solas y es posible que no reciban la atención adecuada tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos medianos bajos: esto debe y puede abordarse. Con recursos adecuados basados en evidencia y un alejamiento de las actitudes sociales negativas hacia el cáncer de mama metastásico, podría ser posible curar a algunos pacientes, tratar a la mayoría, aliviar el sufrimiento de todos y no olvidar ni abandonar a ninguno. Se ha identificado que los costos ocultos del cáncer de mama y el sufrimiento asociado son considerables, variados y tienen efectos de largo alcance. Los costos y el sufrimiento pueden ser financieros, físicos, psicológicos, emocionales y sociales, afectan a los niños, las familias, las comunidades locales y la sociedad en general, pueden ocurrir en todas las etapas del cáncer de mama y son evidentes incluso dentro de los servicios de atención médica que son gratuitos. Exponer y reducir los costos y el sufrimiento proporciona incentivos para que los formuladores de políticas inviertan en prevención, detección temprana, terapias rentables y manejo óptimo del cáncer de mama. Mejorar la comunicación con el paciente y la toma de decisiones en la atención del cáncer de mama mejora la calidad de vida, la imagen corporal y la adherencia al tratamiento, lo que puede afectar los resultados de supervivencia. El cáncer de mama es una enfermedad que muchos pacientes describen como un robo de poder, pero a través de una buena comunicación y facilitando la autonomía del paciente, podría haber oportunidades para que recuperen el poder y emerjan más fuertes para ejercer el empoderamiento en otras áreas de sus vidas.

La detección temprana del cáncer de mama es de fundamental importancia y debería estar disponible para todas las personas, dondequiera que vivan. Se anima a ampliar los esfuerzos de detección temprana del cáncer de mama en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) desde un enfoque limitado a la detección mamográfica (que puede ser inasequible o inalcanzable en entornos con recursos limitados) para incluir el diagnóstico temprano del cáncer de mama como lo recomienda la OMS. Todos los países que redujeron con éxito las tasas nacionales de mortalidad por cáncer de mama entre 1990 y 2020 tendrán, a partir de 2023, la capacidad de diagnosticar al menos el 60% de los

cánceres de mama invasivos en las etapas I o II. La evidencia de los últimos cinco años muestra que la concientización y la educación enfocadas en encontrar y tratar los cánceres de mama sintomáticos (palpables) cuando son detectables por primera vez promueven un cambio de etapa hacia alcanzar, o incluso superar, la etapa I o II en el umbral de diagnóstico del 60%. Este hallazgo es especialmente relevante para las mujeres menores que la edad típica de detección de alrededor de 50 a 70 años y las mujeres mayores que viven en regiones donde el acceso limitado a la atención médica impide la implementación generalizada de esfuerzos de detección temprana. Se ha desarrollado una hoja de ruta inclusiva basada en evidencia de seis temas para abordar estos desafíos urgentes del cáncer de mama.

Prevenir: a nivel mundial, el cáncer de mama es el cáncer más común y, para 2040, se prevé que la incidencia de nuevos cánceres de mama será de más de 3 millones por año, y aumentará más rápidamente en los países de ingresos bajos y medianos. Se debe cambiar la mentalidad de que esta trayectoria ascendente es inevitable y, por tanto, aceptable; tomar medidas ahora puede prevenir muchos de estos futuros cánceres de mama. La educación sobre los factores de riesgo del cáncer de mama es vital, pero debe combinarse con cambios de políticas para apoyar cambios de comportamiento sostenidos y disminuir las desigualdades en salud. Por ejemplo, los formuladores de políticas deberían rechazar la comercialización de productos que aumentan el riesgo de cáncer de mama, como el alcohol. Se propone que el desarrollo de enfoques coordinados para identificar sistemáticamente a las personas con mayor riesgo de cáncer de mama y ofrecerles intervenciones de prevención basadas en evidencia relevantes para su riesgo es un objetivo aspiracional que se desarrollará a través de la investigación en curso.

Personalizar: la investigación científica y clínica puede facilitar el acceso equitativo y rápido al tratamiento adecuado para el cáncer de mama en el momento adecuado para las personas, respetando al mismo tiempo las necesidades y preferencias personales. Se necesita una mejor orientación de los tratamientos existentes mediante el desarrollo de biomarcadores validados para identificar a las personas que más se benefician y reducir la carga del tratamiento para aquellos que tienen más probabilidades de tener una mayor toxicidad que ganancia. Se identifica la necesidad de desarrollar y facilitar ensayos clínicos traslacionales novedosos, eficientes y centrados en el paciente y habilitar una cultura e infraestructura de investigación para garantizar que se puedan llevar a cabo a nivel mundial. Las tecnologías de salud digital podrían facilitar la atención personalizada del cáncer de mama y aliviar las desigualdades mediante la integración de conjuntos de datos complejos multimodales, promoviendo una atención flexible y coordinada, particularmente para pacientes vulnerables, democratizando el acceso a la investigación y descentralizando la participación en ensayos. Sin embargo, estas deben implementarse de manera equitativa para evitar una mayor inequidad, como se ve con algunas tecnologías sanitarias.

Incluir: se insta a la inclusión de pacientes con cáncer de mama metastásico en la investigación clínica y la atención óptima del cáncer de mama. Se justifica por qué el tratamiento óptimo del cáncer de mama metastásico es valioso para las personas, las familias y la sociedad. Se muestran los resultados de la encuesta internacional de profesionales de la salud de la Comisión, que sugiere que existe una creencia cada vez mayor de que los pacientes con algunos subtipos de cáncer de mama metastásico pueden ser tratados durante muchos años como si tuvieran enfermedades crónicas, y algunos pacientes podrían incluso curarse. Además de recopilar datos sobre la incidencia del cáncer y el estadio en el momento de su presentación, se solicitan datos de alta calidad sobre las recaídas del cáncer en todo el mundo para incluir no solo a aquellos con cáncer de mama metastásico, sino también a aquellos con otros cánceres metastásicos. Se recomienda que se aborde el estigma en torno al cáncer de mama metastásico mediante la sensibilización y la educación de las partes interesadas (p. ej., pacientes, familias, profesionales de la salud y responsables políticos) y la sociedad en general.

Colaboración: se debe colaborar (entre las partes interesadas mencionadas anteriormente y la sociedad en general) para cerrar la brecha de equidad en la atención y los resultados del cáncer de

mama a través de la detección temprana global, marcos de tratamiento y tecnologías innovadoras que se implementen de manera equitativa. A las personas con bajos ingresos y a las de poblaciones minoritarias en todos los países a menudo se les diagnostica el cáncer de mama en una etapa tardía, con un alto riesgo de morir a causa del cáncer. La brecha de inequidad en el diagnóstico temprano se ampliará sin intervención. El acceso equitativo al diagnóstico y tratamiento tempranos es una necesidad fundamental para que todas las personas mejoren su supervivencia y calidad de vida ante el cáncer de mama. En colaboración con la Iniciativa Mundial contra el Cáncer de Mama de la OMS, se hace una llamada a la acción para lograr un cambio de etapa, ya que se logra una disminución sostenida en las tasas de mortalidad por cáncer de mama diagnosticando al menos el 60% de los cánceres invasivos en las etapas I-II. Cuando sea posible, se pueden establecer programas de detección mamográfica basados en la población para que funcionen de manera sostenible, pero los enfoques de detección temprana deben adaptarse a los contextos y recursos locales. Se sugiere que las innovaciones tecnológicas podrían contribuir a la *velocidad*, la eficacia y la inclusión del diagnóstico temprano del cáncer de mama y la implementación del tratamiento a nivel mundial, y que deberían combinarse con una política integrada del sistema de atención de salud, así como con educación y promoción.

Identificar: los costos ocultos y el grave sufrimiento relacionado con la salud del cáncer de mama no se miden en las métricas de salud global, por lo que los responsables de las políticas no dan prioridad a su alivio. Se exigen herramientas nuevas y validadas para registrar la infinidad de costos y sufrimiento que sufren los pacientes, los cuidadores y las familias de las personas con cáncer de mama. También se indica la urgencia de desarrollar métricas para medir todos los beneficios que los pacientes y la sociedad otorgan al aliviar el sufrimiento relacionado con el cáncer de mama. Estas novedosas herramientas podrían influir en los responsables de la formulación de políticas para que establezcan nuevas prioridades para el cáncer de mama y otros cánceres a fin de garantizar que los cuidados paliativos y de apoyo estén disponibles para todos en cada etapa de la trayectoria del cáncer de mama, junto con protección financiera para evitar gastos sanitarios catastróficos y empobrecedores provenientes de causas directas e indirectas, costos de atención médica y pérdida de ingresos familiares.

Comunicar: ser mujer es el mayor factor de riesgo de cáncer de mama y las mujeres constituyen un grupo cuyos derechos humanos fundamentales históricamente han sido respetados menos que los hombres en todos los entornos. Como tal, el tema final se centra en la comunicación y el empoderamiento relacionados con el cáncer de mama. Se sugiere que priorizar la autonomía del paciente con respecto al tratamiento médico es fundamental para cerrar la brecha de equidad de género y tendrá impactos más amplios para el bienestar físico, social y financiero de las mujeres en todo el mundo.

Se proponen un marco para mejorar la comunicación y ayudar a las personas con cáncer de mama a tomar decisiones. Colocar a los pacientes en el centro de la comunicación clínica y empoderarlos para que ejerzan su voz, estén plenamente informados y elijan su grado de participación en las decisiones sobre su atención es un objetivo global alcanzable y necesario. La capacitación en comunicación sanitaria debe centrarse en la persona e incluir la obtención de los valores fundamentales y las preferencias de información de los pacientes, la explicación de los objetivos de la atención, la comunicación riesgo-beneficio, habilidades para ayudar a estimar y explicar el pronóstico, compartir noticias serias y responder con empatía y honestidad a las preguntas y consideraciones sobre los rasgos culturales locales y las diferencias individuales.

La hoja de ruta inclusiva para el cambio se basa en evidencias e incluye nuevos datos. Está diseñada para todas las personas relacionadas con el cáncer de mama, pero está especialmente dirigido a los responsables políticos. Se sugieren indicadores detallados y mensurables de progreso con objetivos y grupos responsables. Estos indicadores están diseñados para ser procesables, auditables y facilitar el lobby para el cambio. El trabajo con la Comisión de Cáncer de Mama de *The Lancet* ha catalizado

asociaciones duraderas entre los coautores y con otras comisiones, organizaciones internacionales clave y grupos de pacientes.

Resumen de los mensajes clave de la Comisión Lancet sobre el Cáncer de Mama:

- El informe de la Comisión sobre el Cáncer de Mama de Lancet muestra desigualdades en la prevención, la detección, el tratamiento y la atención de apoyo, y muchos grupos de personas con cáncer de mama quedan sistemáticamente rezagados y olvidados. Este es un error global ya que las personas con cáncer de mama son indispensables para nuestra cultura y sistema socioeconómico.
- Se desconoce el número de personas que viven con cáncer de mama metastásico y muchas no reciben la atención adecuada. Con recursos adecuados y un cambio de actitudes, tal vez sea posible curar a algunas personas, tratar a la mayoría, aliviar el sufrimiento de todos y no abandonar a nadie.
- Los costos y el sufrimiento ocultos del cáncer de mama pueden ser financieros, físicos, psicológicos, emocionales y sociales y afectar a los niños, las familias, las comunidades y la sociedad en general. Exponer y reducir los costos y el sufrimiento proporciona incentivos para que los formuladores de políticas inviertan en prevención, detección temprana, terapias rentables y manejo óptimo del cáncer de mama.
- Mejorar la comunicación con el paciente en el cáncer de mama mejora no sólo la calidad de vida y la imagen corporal, sino también la adherencia al tratamiento, lo que puede afectar los resultados de supervivencia. Se puede considerar que el cáncer de mama roba poder a muchos pacientes, pero a través de una buena comunicación y facilitando la autonomía del paciente, podría haber una oportunidad de recuperar poder y ejercer empoderamiento en otras áreas de sus vidas.

Hoja de ruta para el cambio:

- La sociedad debe prevenir el mayor número posible de los 3 millones de nuevos diagnósticos de cáncer de mama que se prevé que ocurrirán cada año para 2040, a través de cambios en las políticas nacionales globales para minimizar los factores de riesgo modificables y programas de prevención de riesgos personalizados, sistemáticos y coordinados.
- Los sistemas de atención de salud y los médicos deben personalizar el tratamiento adecuado en el momento adecuado para las personas, respetando al mismo tiempo sus necesidades y preferencias personales.
- Llamada para que se recopilen datos de registro de cáncer de alta calidad sobre las recaídas del cáncer en todo el mundo e incluyan no solo a aquellos con cáncer de mama metastásico, sino también a otros cánceres metastásicos.
- La colaboración es clave para cerrar la brecha de equidad a través del diagnóstico temprano global, marcos de tratamiento y tecnologías innovadoras.
- Identificar el valor que la sociedad otorga al alivio de los costos ocultos y el sufrimiento relacionados con el cáncer de mama y medir los beneficios de abordar estos costos.
- Colocar a los pacientes en el centro de la comunicación clínica y empoderarlos para que hagan oír su voz sobre la atención del cáncer de mama es un objetivo global alcanzable y necesario.

Los avances científicos que han mejorado dramáticamente lo que es posible para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama contrastan con la incapacidad de brindar una buena atención a la mayoría de los pacientes con cáncer de mama en todo el mundo. La Comisión de Cáncer de Mama de *The Lancet* pide una mayor concienciación y cambios para garantizar la traducción de la evidencia en políticas y prácticas para la atención y prevención del cáncer de mama.

En 2020, más de 2.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama y el cáncer de mama causó 685 000 muertes en todo el mundo. Además, alrededor del 1% de la incidencia total de cáncer de mama se produce en hombres. Actualmente es el cáncer más prevalente en el mundo; a finales de 2020, 7.8 millones de mujeres habían sido diagnosticadas con cáncer de mama en los 5 años anteriores, y un número desconocido de personas vivían con cáncer de mama metastásico.

El cáncer de mama afecta a personas de todos los países, pero existen grandes variaciones geográficas en todo el mundo. Por ejemplo, las tasas de incidencia anual a partir de 2020 varían desde menos de 40 por 100 000 mujeres en algunas regiones como Asia centro-sur y África central, media y oriental, hasta más de 80 por 100 000 mujeres en Australia, Nueva Zelanda, EE.UU., Canadá y Europa occidental y septentrional. Los países de ingresos bajos y medios (PIMB) tienen un número desproporcionado de muertes por cáncer de mama. Se prevé que la carga del cáncer de mama aumentará a más de 3 millones de nuevos diagnósticos por año (un aumento del 40% desde 2020) y más de 1 millón de muertes por año (un aumento del 50% desde 2020) para 2040. En los países con un índice de desarrollo humano (IDH) bajo, se prevé que el número de nuevos diagnósticos y muertes se duplicará para 2040, y en países con un IDH medio, se prevé que las tasas de incidencia y mortalidad aumentarán en un 70% y un 60%, respectivamente.

En 2020, 4.4 millones de mujeres murieron de cáncer en todo el mundo, dejando atrás a 1.04 millones de niños huérfanos maternos, el 25% de los cuales perdió a sus padres a causa del cáncer de mama. Existe una fuerte relación inversa entre el IDH de un país y el número de nuevos huérfanos maternos por cada 100 muertes por cáncer. La perturbación social crónica y los daños financieros del cáncer de mama seguirán afectando desproporcionadamente a los países de ingresos bajos y medianos para las generaciones futuras; las familias quedan empobrecidas después del gasto en atención del cáncer y los niños huérfanos tienen menos probabilidades de completar su educación, por lo que es más probable que se vean afectados por la pobreza y el ciclo continúe. Además, existen profundas divisiones de género, étnicas y socioeconómicas tanto dentro como entre los países. Las desigualdades raciales y étnicas en los resultados y las experiencias vividas de los pacientes con cáncer de mama se han documentado en numerosos estudios rigurosos. Sin embargo, los avances biomédicos han mejorado dramáticamente. Los resultados del cáncer de mama en los últimos 30 años, contribuyendo a la caída de las tasas de mortalidad, aunque estos avances han sido mayores en los países de ingresos más altos, porque más personas pueden permitirse el acceso al tratamiento, incluidas nuevas terapias costosas con beneficios incrementales de supervivencia. A nivel mundial, se ha alcanzado un punto crucial para el cáncer de mama en el que las desigualdades entre los países y dentro de ellos se amplían irreparablemente, o la sociedad se une para garantizar el acceso equitativo a la prevención y atención del cáncer de mama basada en evidencia como un derecho fundamental para todos.

Coles C et al. *The Lancet Breast Cancer Commission. Lancet, April 15, 2024*

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00747-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00747-5).

Mecanismos de acción de las Vacunas Anti-Cáncer

La mayoría de la gente piensa en la inmunización como una forma de prevenir enfermedades infecciosas. Las vacunas contienen proteínas que el sistema inmunitario puede utilizar para identificar un patógeno, como un virus, lo que permite al cuerpo responder con fuerza a él en el futuro. Pero el sistema inmunitario no solo se defiende de los invasores extraños, sino que también responde a las amenazas internas, como el cáncer.

Al igual que los patógenos transportan proteínas distintivas, conocidas como antígenos, también lo hacen las células cancerosas. El sistema inmunitario detecta y destruye constantemente las células mutantes y, por lo general, evita que se desarrollen tumores. Pero a veces las células cancerosas adquieren mecanismos para evadir el sistema inmunitario. Para hacer frente a estas células, algunos investigadores están recurriendo a las vacunas, no para prevenir el cáncer, sino para tratarlo. La idea de administrar a las personas con cáncer una vacuna contra sus propios tumores se ha perseguido

durante décadas con poco éxito. Pero varios enfoques nuevos del problema han estimulado la anticipación de que esto podría estar a punto de cambiar.

Los esfuerzos iniciales se asemejaron mucho a las vacunas convencionales para enfermedades infecciosas, ya que administraban una o unas pocas proteínas que se expresan comúnmente en ciertos tipos de cáncer. Estas vacunas aún están en desarrollo, pero el fracaso de varias vacunas de antígeno compartido en grandes ensayos clínicos a mediados de la década de 2010 ha desplazado la atención de los investigadores hacia enfoques más personalizados.

Entre las más prometedoras se encuentran las vacunas de neoantígenos basadas en las tecnologías de ARN mensajero (ARNm) que maduraron durante la pandemia de COVID-19. Los neoantígenos son proteínas generadas por mutaciones exclusivas del cáncer de una persona. En primer lugar, se secuencian genéticamente una muestra tumoral. A continuación, un modelo informático selecciona varias docenas de neoantígenos que probablemente generen una fuerte respuesta inmunitaria. Estos antígenos pueden administrarse mediante inyección en forma de ARNm, ADN o proteínas.

Otros enfoques evitan la necesidad de identificar los antígenos de un cáncer. Las vacunas celulares *ex vivo* introducen muestras tumorales en células dendríticas (un tipo de célula inmunitaria) en cultivo. Estas células, que son cruciales para activar y dirigir las células T que matan tumores, absorben una serie de neoantígenos del tumor. Luego, las células dendríticas activadas se administran a un individuo.

Otro enfoque, y el más alejado de la inmunización convencional, es la vacunación *in situ*, en la que todo el proceso tiene lugar en el cuerpo de un individuo. En lugar de administrar antígenos a través de una inyección, este método tiene como objetivo hacer uso de los que ya están allí, en el tumor. La radioterapia o un virus se utiliza para destruir las células cancerosas, liberando neoantígenos localmente. Al mismo tiempo, se administran fármacos que movilizan y activan las células dendríticas para que absorban estos neoantígenos e instiguen una respuesta inmunitaria.

Los méritos relativos de cada enfoque se aclararán a medida que avancen los ensayos clínicos. Además de la eficacia, factores como el coste de producción afectarán a la aceptación clínica de las vacunas. Y sean cuales sean los métodos que se utilicen, una vacuna por sí sola podría no ser suficiente para permitir que el sistema inmunitario supere las defensas de un tumor: muchos ensayos en curso combinan una vacuna con un fármaco para estimular la función de las células T. Pero con varios ensayos iniciales que arrojan resultados prometedores, los oncólogos son optimistas de que la inmunoterapia está preparada para recibir una inyección transformadora en el brazo.

A diferencia de las vacunas preventivas, que se centran principalmente en la activación de las células B productoras de anticuerpos, una vacuna terapéutica contra el cáncer debe generar una fuerte respuesta de las células T. Las células dendríticas cargadas con antígenos tumorales se unen y activan las células T citotóxicas CD8+, que pueden atacar al tumor.

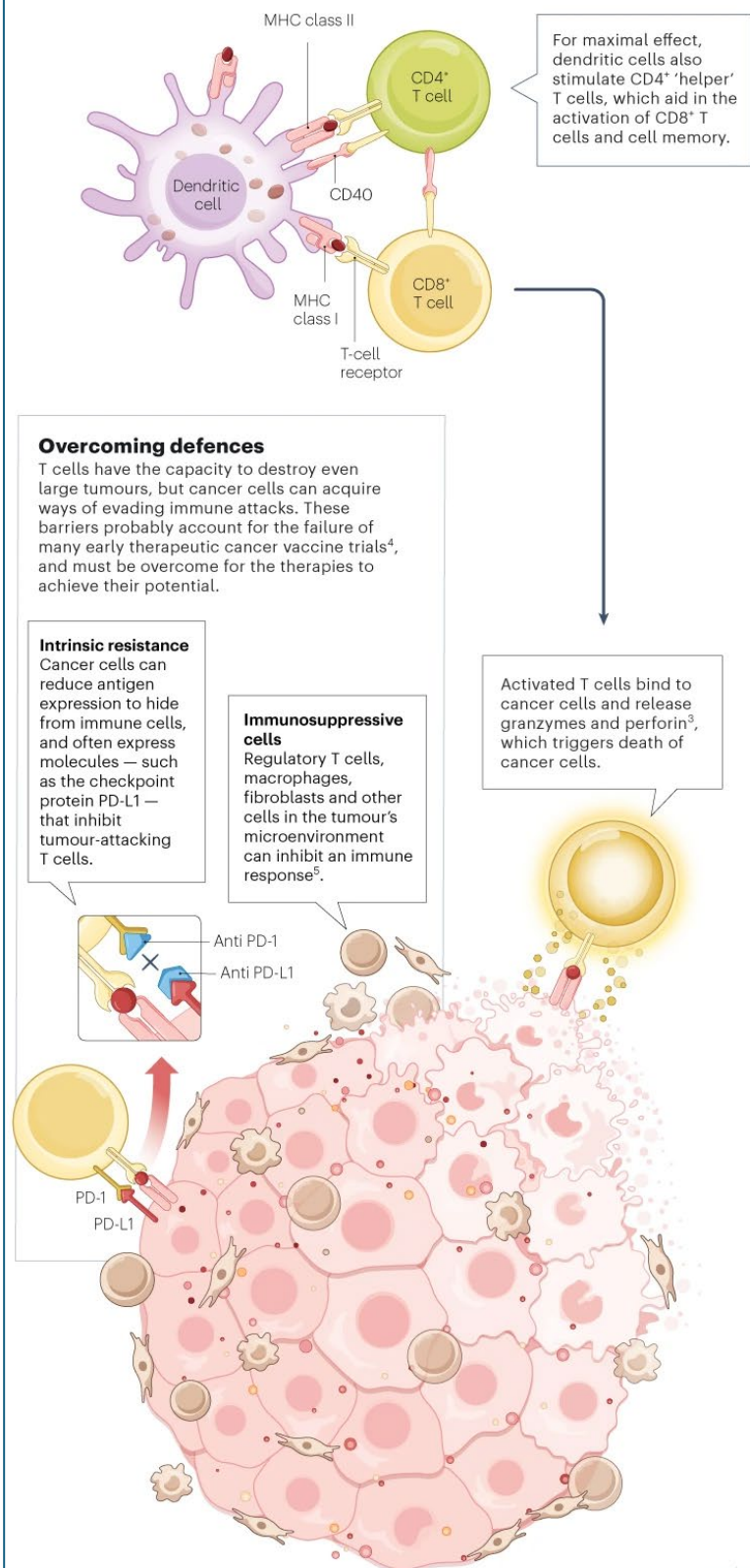
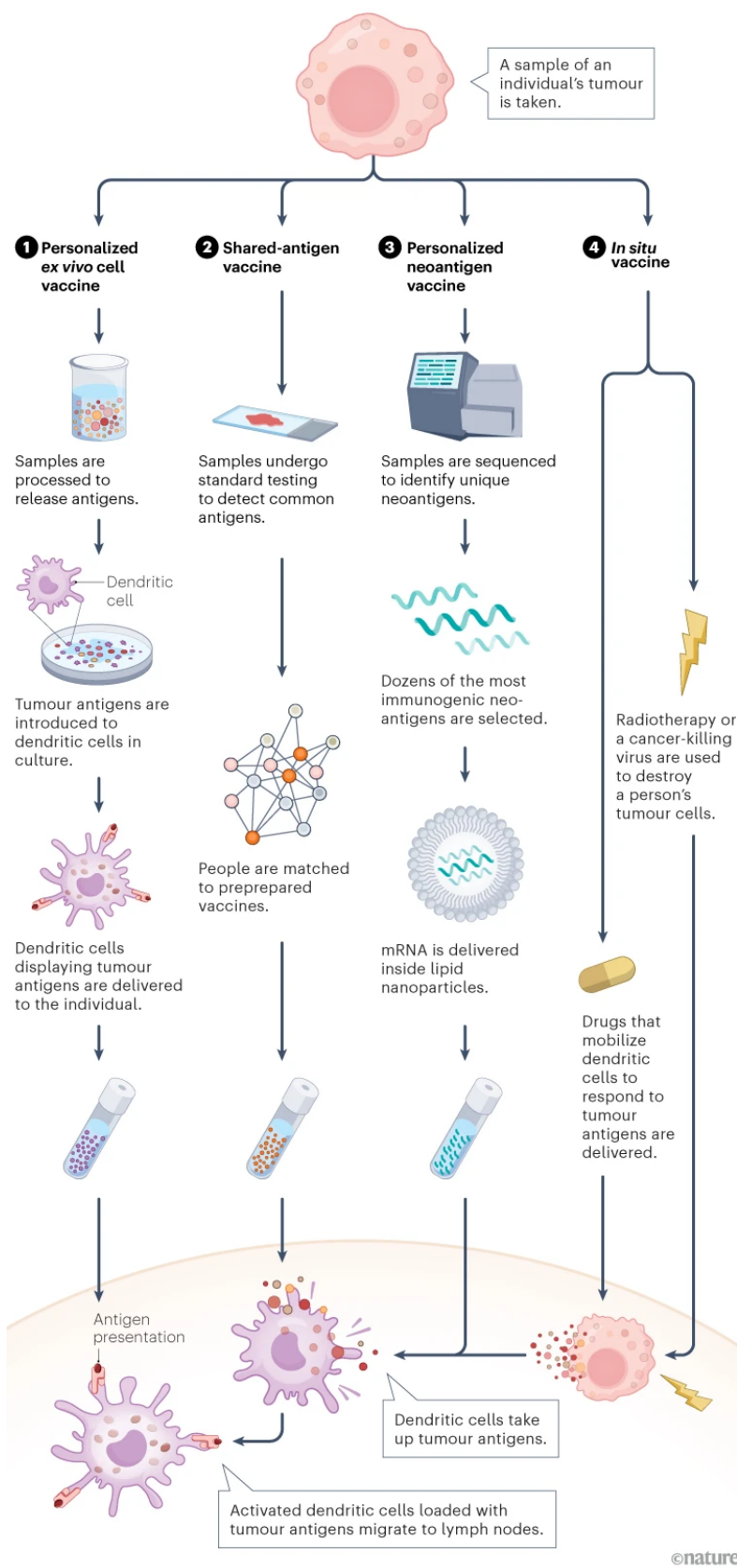
Numerosas vacunas terapéuticas contra el cáncer, sobre la base de una variedad de enfoques, están mostrando resultados alentadores en los ensayos:

Cáncer de páncreas: En un ensayo de fase I de una vacuna de ARNm personalizada, la mitad de los participantes desarrollaron células T dirigidas a neoantígenos cancerosos. La supervivencia libre de recurrencia en este grupo fue más larga en comparación con aquellos que no respondieron.

Melanoma: Un ensayo de fase II de una vacuna personalizada de ARNm mostró una disminución del 44% en el riesgo de recurrencia posquirúrgica o muerte. Se está llevando a cabo un ensayo de fase III, cuyos resultados finales se esperan para 2029.

Linfoma: Un ensayo de fase I/II de una vacuna *in situ* que combinaba radioterapia con moléculas de señalización que movilizan y activan las células dendríticas mostró evidencia de regresión tumoral en 8 de las 11 personas tratadas.

El desarrollo futuro y la aceptación clínica de las vacunas terapéuticas contra el cáncer dependerán de varios factores. Pruebas difíciles de manejar: La prueba de múltiples combinaciones de fármacos hace que los ensayos clínicos sean más complejos. Otro factor que complica la situación es el momento en que se debe administrar una vacuna en relación con otras intervenciones, como la cirugía. Monitorización de la inmunidad: El seguimiento de la inmunidad adquirida es importante para evaluar la eficacia de la vacuna. En el caso de las vacunas contra el cáncer, se necesitan nuevas técnicas de monitorización de células T. Escalabilidad: Las vacunas personalizadas contra el cáncer podrían plantear desafíos logísticos. La racionalización de la producción será esencial para mantener los costes bajos y la disponibilidad alta.



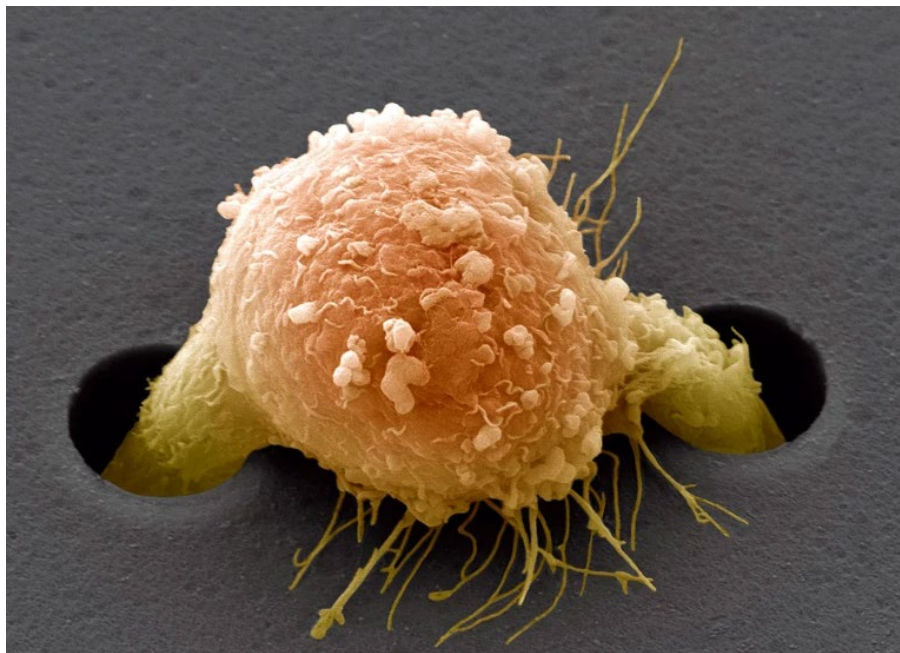
Drew L. *Nature* 627, S34-S35 (2024). *Nature* 627, S33 (2024). doi:
<https://doi.org/10.1038/d41586-024-00841-y>.

Este artículo forma parte de *Nature Outline: Cancer vaccines*,
un suplemento producido con el apoyo financiero de Moderna.

La Inteligencia Artificial puede identificar el tumor primario en cánceres metastásicos

Algunos cánceres ocultos pasan desapercibidos hasta que se han extendido desde su origen a órganos distantes. Ahora los científicos han desarrollado una herramienta de inteligencia artificial (IA) que supera a los patólogos en la identificación de los orígenes de las células cancerosas metastásicas que circulan en el cuerpo. El modelo de prueba de concepto podría ayudar a los médicos a mejorar el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en fase avanzada y prolongar la vida de las personas.

Para tratar los cánceres metastásicos, los médicos necesitan saber de dónde provienen. No se puede identificar el origen de hasta el 5% de todos los tumores y el pronóstico para las personas cuyo cáncer primario aún se desconoce es malo. Un método utilizado para diagnosticar cánceres metastásicos complicados se basa en células tumorales que se encuentran en el líquido extraído del cuerpo. Los médicos examinan imágenes de las células para determinar a qué tipo de célula cancerosa se parecen. Por ejemplo, las células de cáncer de mama que migran a los pulmones todavía parecen células de cáncer de mama. Cada año, de las 300 000 personas con cáncer que reciben tratamiento en el hospital afiliado a la Universidad Médica de Tianjin (TMU) en China, unas 4000 son diagnosticadas mediante este tipo de imágenes, pero alrededor de 300 personas siguen sin ser diagnosticadas. **Tian, Li Xiangchun**, un investigador de bioinformática que estudia el aprendizaje profundo en TMU, y sus colegas querían desarrollar un algoritmo de aprendizaje profundo para analizar estas imágenes y predecir el origen de los cánceres. Sus resultados se publicaron en *Nature Medicine* el 16 de abril. Los investigadores entrenaron su modelo de IA con unas 30 000 imágenes de células encontradas en líquido abdominal o pulmonar de 21 000 personas cuyo origen del tumor se conocía. Luego probaron su modelo en 27 000 imágenes y descubrieron que había un cambio del 83% en que predeciría con precisión el origen del tumor. Y había un 99% de posibilidades de que la fuente del tumor estuviera incluida en las tres principales predicciones del modelo. Las predicciones se limitaron a 12 fuentes comunes de cáncer, incluidos los pulmones, los ovarios, las mamas y el estómago. Algunas otras formas de cáncer, incluidos los que se originan en la próstata y los riñones, no pudieron identificarse porque normalmente no se propagan a los depósitos de líquido en el abdomen y los pulmones. Cuando se probó en unas 500 imágenes, el modelo fue mejor que los patólogos humanos a la hora de predecir el origen de un tumor. Los investigadores también evaluaron retrospectivamente un subconjunto de 391 participantes del estudio unos cuatro años después de haber recibido tratamiento contra el cáncer. Descubrieron que aquellos que habían recibido tratamiento para el tipo de cáncer que predijo el modelo tenían más probabilidades de haber sobrevivido y vivido más que los participantes para quienes la predicción no coincidía.



Micrografía electrónica de barrido en color de una célula de cáncer de mama cultivada (naranja) que se mueve a través de dos orificios en una película de soporte. Una célula de cáncer de mama (coloreada artificialmente) trepa a través de una película de soporte en un experimento de laboratorio. Crédito: Steve Gschmeissner/SPL.

Smriti Mallapaty. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01110-8>

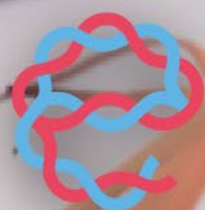
Tian, F. et al. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02915-w> (2024).

El bloqueo de la síntesis de lípidos induce daño en el ADN en el cáncer de próstata y aumenta la muerte celular causada por la inhibición de PARP

La inhibición farmacológica de PARP, que suprime la reparación del daño del ADN, se utiliza para tratar varios tipos de cáncer. Sin embargo, sólo es eficaz en un pequeño subconjunto de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). **Caroline Fidalgo Ribeiro y colegas** del *Weill Cornell Medical College*, en Nueva York, demostraron que el bloqueo de la ácido graso sintasa (FASN) conducía a un aumento del daño en el ADN en las células de cáncer de próstata de una manera dependiente del aumento de la producción de ceramida. La inhibición combinada de PARP y FASN aumentó la muerte celular en organoides CRPC humanos. Este trabajo indica que los fármacos bloqueadores de la reparación del ADN se pueden mejorar mediante la inhibición de FASN, lo que puede aumentar la eficacia de los inhibidores de PARP en pacientes con CRPC.

La terapia de privación de andrógenos (ADT) es el tratamiento primario para el cáncer de próstata; sin embargo, invariablemente se desarrolla resistencia a la ADT, lo que conduce al cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). La progresión del cáncer de próstata está marcada por un aumento de la síntesis *de novo* de ácidos grasos debido a la sobreexpresión de la ácido graso sintasa (FASN), lo que convierte a esta enzima en un objetivo terapéutico para el cáncer de próstata. La inhibición de FASN da como resultado un aumento de las cantidades intracelulares de ceramidas y esfingomielina, lo que provoca daño en el ADN mediante la formación de roturas de la doble hebra del ADN y muerte celular. Fidalgo Ribeiro et al. descubrieron que la combinación de un FASNi con el inhibidor de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP), olaparib, que induce la muerte celular al bloquear la reparación del daño del ADN, resultó en una reducción más pronunciada en el crecimiento celular que la causada por cualquiera de los fármacos por separado. Los organoides de CRPC humanos tratados con una combinación de PARP y FASNi eran más pequeños, tenían una proliferación celular disminuida y mostraban un aumento de la apoptosis y la necrosis. En conjunto, estos datos indican que apuntar a FASN aumenta la eficacia terapéutica de los inhibidores de PARP al alterar la reparación del daño del ADN, lo que sugiere que se deben explorar terapias combinadas para el CRPC.

CAROLINE FIDALGO RIBEIRO et al. Blocking lipid synthesis induces DNA damage in prostate cancer and increases cell death caused by PARP inhibition. SCIENCE SIGNALING, 9 Apr 2024, Vol 17, Issue 831, DOI: 10.1126/scisignal.adh1922



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Efectos de diferentes intervenciones dietéticas sobre la presión arterial

Cada vez hay más pruebas de que las intervenciones dietéticas específicas pueden tratar, retrasar e incluso prevenir algunas enfermedades. La dieta DASH (sí a las frutas, verduras, cereales integrales y productos lácteos bajos en grasa; No a la sal, las grasas saturadas y el alcohol) ofrece una alternativa prometedora a los medicamentos para las personas con hipertensión en etapa temprana. La dieta mediterránea, en gran medida similar, pero se obtienen cantidades moderadas de vino tinto y sal, a veces complementada con aceite de oliva virgen extra o nueces, se asocia con cambios positivos en el síndrome del ovario poliquístico. Hay indicios tempranos de que algunas personas con trastornos neurológicos, desde la migraña hasta la enfermedad de Alzheimer, podrían beneficiarse de evitar algunos ingredientes, como la cafeína, e incluir otros, como grasas específicas. Los investigadores advierten que se necesita más evidencia, pero los ensayos aleatorios a gran escala de intervenciones dietéticas son difíciles de realizar, especialmente cuando las personas no pueden permitirse cambiar lo que comen. Los responsables políticos tienen un papel que desempeñar, dicen los científicos: dejar de subsidiar los ingredientes de los alimentos baratos y procesados e invertir en hacer que las opciones saludables sean fáciles y accesibles para todos.

Un interesante estudio de **Hawkins C. Gay, Shreya G. Rao, Viola Vaccarino y Mohammed K. Ali** publicado en 2016, ilustraba aspectos interesantes sobre el efecto beneficioso de la dieta en pacientes con hipertensión arterial.

Estudios previos han demostrado efectos beneficiosos de los enfoques dietéticos individuales para el control de la presión arterial (PA), pero su eficacia relativa no está bien establecida. Se realizó una revisión sistemática de las intervenciones de patrones dietéticos publicadas y se estimaron los efectos agregados de la PA mediante metaanálisis. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, EMBASE y *Web of Science* para identificar estudios publicados entre el 1 de enero de 1990 y el 1 de marzo de 2015. Se seleccionaron los estudios que cumplían con los criterios específicos de inclusión y exclusión. Los datos se agruparon mediante modelos de metaanálisis de efectos aleatorios. Se incluyeron veinticuatro ensayos con un total de 23 858 participantes. El efecto neto global combinado de la intervención dietética sobre la PA sistólica y la PA diastólica fue de -3.07 mm Hg y -1.81 mm Hg, respectivamente. La dieta de Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión tuvo el mayor efecto neto (PA sistólica, -7.62 mm Hg y PA diastólica, -4.22 mm Hg). Bajo en sodio; bajo en sodio, alto en potasio; bajo en sodio, bajo en calorías; y las dietas bajas en calorías también condujeron a reducciones significativas de la presión arterial sistólica y diastólica, mientras que los participantes de la dieta mediterránea experimentaron una reducción incremental significativa de la presión arterial diastólica pero no sistólica. El análisis de subgrupos también mostró variaciones importantes en la eficacia en función de la duración, el tamaño y la demografía de los participantes. En conclusión, las modificaciones dietéticas se asocian con reducciones clínicamente significativas, aunque variables, de la PA. Algunas dietas son más efectivas que otras y en diferentes circunstancias, lo que tiene implicaciones importantes tanto desde el punto de vista clínico como de salud pública.

La hipertensión, o presión arterial alta (PA), es un importante problema de salud pública porque es el principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y el principal contribuyente a la mortalidad mundial. En los Estados Unidos, las enfermedades cardiovasculares representan aproximadamente \$320 mil millones en costos anuales combinados de atención médica directa e indirecta. Una mayor concienciación, prevención y tratamiento de la hipertensión podría generar ahorros significativos en los costos dentro del sector de la salud.

Los malos hábitos alimenticios, en gran parte a través de su asociación con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, se encuentran entre los principales impulsores de mortalidad y discapacidad en los Estados Unidos, representando el 26% y el 14%, respectivamente. Sobre la base de la evidencia de ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas, las guías clínicas actuales

recomiendan cambios en el estilo de vida como tratamiento inicial para las personas con prehipertensión y también como un aspecto complementario de la terapia farmacológica para todas las demás etapas. A pesar de los resultados positivos de estos estudios individuales, sigue habiendo cierta ambigüedad entre los profesionales sobre qué beneficio es probable que se pueda lograr con las intervenciones no farmacológicas y qué enfoque dietético recomendar.

Hawkins C. Gay, Shreya G. Rao, Viola Vaccarino and Mohammed K. Ali. *Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853 *Hypertension*. 2016;67:733–739

Manejo de las Valvulopatías cardíacas

La valvulopatía cardíaca (VHD) representa una variedad de diferentes estados patológicos y es un importante problema de salud pública que aumentará con el envejecimiento de la población. Durante muchas décadas, el único tratamiento disponible fue la cirugía a corazón abierto para reparar o reemplazar la válvula una vez que los pacientes desarrollaban una enfermedad sintomática grave. Sin embargo, evaluar el estado sintomático en pacientes mayores con VHD es un desafío y estos pacientes a menudo no son adecuados para una cirugía cardíaca mayor. El reciente desarrollo de la intervención valvular aórtica transcáteter y otras opciones de tratamiento percutáneo ha revolucionado la forma en que se trata ahora a los pacientes con VHD y ha revitalizado la investigación científica en esta área. De hecho, VHD se ha convertido en un área de intensa innovación y rápido desarrollo que parece destinada a mejorar aún más la forma en que se evalúan y tratan estas afecciones en todo el mundo. Dos artículos de *The Lancet* abordan algunos de estos avances.

El primer artículo de la serie, sobre mecanismos y tratamiento de la VHD, reconoce que la paradoja por la cual las poblaciones con mayor riesgo tenían menos probabilidades de recibir tratamiento ha sido abordada en los últimos años por los avances en imágenes y la rápida aparición de técnicas transcáteter. Este artículo de la serie proporciona una descripción general del manejo actual de la VHD y los enfoques de tratamiento basados en la comprensión de la fisiopatología subyacente y la aplicación de estrategias de tratamiento multidisciplinarios a pacientes individuales.

Estudios recientes de historia natural muestran el fracaso persistente de la medicina moderna para diagnosticar y tratar rápidamente la VHD, destacando que los pacientes con VHD siguen limitados por un pronóstico adverso a largo plazo que persiste incluso después de la intervención valvular. De hecho, en comparación con los pacientes sin VHD, el riesgo de muerte por todas las causas es un 25% mayor en pacientes con VHD mitral, un 60% mayor en pacientes con VHD aórtica y más de un 250% mayor en aquellos con insuficiencia tricuspídea. Avances recientes en las imágenes han desempeñado un papel clave en el refinamiento de nuestro pensamiento al permitir la detección más temprana de los cambios estructurales del miocardio que acompañan a la VHD. Los pacientes con lesiones regurgitantes desarrollan dilatación ventricular, fibrosis y, en última instancia, disfunción sistólica que, si se deja demasiado tarde, no se invierte después de la intervención de la válvula. Mientras tanto, los pacientes con estenosis aórtica desarrollan una respuesta hipertrófica que eventualmente se descompensa, dejando a los pacientes con una cicatrización miocárdica irreversible que impulsa el desarrollo de disfunción tanto sistólica como diastólica. En ambos escenarios, los cambios estructurales irreversibles que se acumulan en el miocardio mientras los pacientes esperan la intervención valvular se traducen en un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte que persiste mucho después de que se haya tratado la valvulopatía.

Sin embargo, la intervención temprana no está exenta de riesgos potenciales, en particular, la exposición prematura de los pacientes a los problemas asociados con el reemplazo valvular. Estos problemas incluyen endocarditis y hemorragia en pacientes con válvulas mecánicas que requieren anticoagulación y degeneración valvular en pacientes con válvulas bioprotésicas. En promedio, las válvulas bioprotésicas duran entre 10 y 15 años antes de calcificarse, estenosis, fugas y fallar. Por lo

tanto, la implantación prematura de la válvula aumenta el riesgo de que los pacientes requieran un procedimiento de repetición de mayor riesgo más adelante en la vida. Por lo tanto, al considerar el momento óptimo para la intervención VHD, es necesario equilibrar múltiples factores en competencia.

Siguen existiendo importantes lagunas en la evidencia con respecto a la terapia médica específica, el momento óptimo de las intervenciones quirúrgicas y transcatóter y el manejo óptimo después de las intervenciones. En última instancia, se necesitan ensayos controlados aleatorios para establecer cuándo es mejor intervenir en diferentes tipos de valvulopatía. Idealmente, dichos ensayos incorporarán un seguimiento a largo plazo, de modo que se capturen plenamente los riesgos y beneficios de la intervención temprana. Dos pequeños ensayos controlados aleatorios, realizados en 2020 y 2022 indicaron que la intervención temprana en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave o crítica reduce el riesgo de muerte o ingreso con insuficiencia cardíaca después de 2 a 4 años, en comparación con el enfoque actual de espera vigilante. A finales de este año se informarán ensayos en curso más amplios que, si también son positivos, bien podrían alterar las pautas clínicas actuales. Otros estudios están ampliando aún más este razonamiento e investigando si se debe considerar la intervención valvular en pacientes con enfermedad moderada que tienen enfermedad izquierda manifiesta deterioro sistólico ventricular o marcadores de imagen más sutiles o daño miocárdico.

El segundo artículo de la serie, sobre el futuro de la evaluación y la terapia de VHD, se centra en las innovaciones que giran en torno a enfoques computacionales, farmacológicos y de bioingeniería que están transformando el modo en que diagnosticamos y tratamos a los pacientes con VHD. Este artículo de la serie analiza cuatro áreas clave en las que se están logrando avances: inteligencia artificial y métodos digitales para mejorar los procedimientos de detección, diagnóstico y planificación; la integración de imágenes y datos clínicos para mejorar la clasificación y estratificación del riesgo de la gravedad de la VHD; el desarrollo de terapias médicas, dianas moleculares y nuevas estrategias farmacológicas para detener la progresión de la VHD; y avances en los esfuerzos para diseñar tejido de válvulas cardíacas. A pesar de estos avances, existen barreras para la adopción o el desarrollo de nuevos métodos de detección, estratificación del riesgo y tratamiento de la VHD. Estas barreras incluyen cuestiones de privacidad, subrepresentación de poblaciones en riesgo (creando sesgo) y requisitos de genómica personalizada o de precisión para guiar la terapia.

En conjunto, estos artículos de la serie *The Lancet* destacan los principales avances que se vislumbran en el horizonte y subrayan la considerable innovación y el impulso que impulsan este campo. La perspectiva de modificación farmacológica de la VHD, en particular, parecería un objetivo realista y largamente esperado.

Hahn R et al. Heart valve disease: at the threshold of a new era in patient management. *Lancet* 403, 10436: P1519-1522, APRIL 20, 2024. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00423-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00423-9).

Coffey S Roberts-Thomson R Brown A et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18: 853-864.

Praz F Beyersdorf F Haugaa K Prendergast B. Valvular heart disease: from mechanisms to management. *Lancet*. 2024; (published online March 27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02755-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02755-1))

Sengupta PP Kluin J Lee S-P Oh JK Smits AIPM. The future of valvular heart disease assessment and therapy. *Lancet*. 2024; (published online March 27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02754-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02754-X))

Ajmone Marsan N Delgado V Shah DJ et al. Valvular heart disease: shifting the focus to the myocardium. *Eur Heart J*. 2023; 44: 28-40.

Reductor del seno coronario para el tratamiento de la angina refractaria (ORBITA-COSMIC)

Se propone el reductor del seno coronario (CSR) para reducir la angina en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable mejorando la perfusión miocárdica. El objetivo del estudio liderado por **Michael J Foley** del *National Heart and Lung Institute, Imperial College London*, y del *Imperial College Healthcare NHS Trust*, de Londres, London, fue medir su eficacia, en comparación con placebo, en la reducción de la isquemia miocárdica y la mejoría de los síntomas. ORBITA-COSMIC fue un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en seis hospitales del Reino Unido. Fueron elegibles los pacientes de 18 años o más con angina, enfermedad arterial coronaria estable, isquemia y sin otras opciones de tratamiento. Todos los pacientes completaron una resonancia magnética cardíaca cuantitativa con perfusión de adenosina-estrés, cuestionarios sobre síntomas y calidad de vida, y una prueba de ejercicio en cinta rodante antes de ingresar a una fase de evaluación de síntomas de 2 semanas, en la que los pacientes informaron sus síntomas de angina utilizando una aplicación para *smart phones*. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir CSR o placebo. Tanto los participantes como los investigadores estaban cegados a la asignación del estudio. Después de la implantación de CSR o del procedimiento de placebo, los pacientes entraron en una fase de seguimiento ciego de 6 meses en la que informaban sus síntomas diarios en la aplicación ORBITA. A los 6 meses, se repitieron todas las evaluaciones. El resultado primario fue el flujo sanguíneo miocárdico en segmentos designados isquémicos en el momento de la inscripción durante la resonancia magnética cardíaca con perfusión de estrés y adenosina. El resultado de los síntomas primarios fue el número de episodios diarios de angina. El análisis se realizó por intención de tratar y siguió la metodología bayesiana. El estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04892537 y completado.

Entre el 26 de mayo de 2021 y el 28 de junio de 2023, se inscribieron 61 pacientes, de los cuales 51 (44 [86%] hombres; siete [14%] mujeres) fueron asignados aleatoriamente al grupo CSR (n=25) o al grupo placebo (n=26). De estos, 50 pacientes se incluyeron en el análisis por intención de tratar (24 en el grupo de CSR y 26 en el grupo de placebo). 454 (57%) de 800 segmentos cardíacos estudiados eran isquémicos en el momento de la inscripción, con una mediana del flujo sanguíneo miocárdico en estrés de 1.08 ml/min por g (RIC 0.77–1.41). El flujo sanguíneo del miocardio en los segmentos isquémicos no mejoró con la CSR en comparación con el placebo (diferencia de 0.06 ml/min por g [95% CrI -0.09 a 0.20]; Pr(beneficio) = 78.8%). El número de episodios diarios de angina se redujo con CSR en comparación con placebo (OR 1.40 [ICr 95%: 1.08 a 1.83]; Pr(beneficio) = 99.4%). Hubo dos eventos de embolización de CSR en el grupo de CSR y ningún evento de síndrome coronario agudo ni muertes en ninguno de los grupos.

ORBITA-COSMIC no encontró evidencia de que la CSR mejorara la perfusión miocárdica transmural, pero la CSR sí mejoró la angina en comparación con el placebo. Estos hallazgos proporcionan evidencia del uso de la CSR como una opción antianginosa adicional para pacientes con enfermedad arterial coronaria estable.

Michael J Foley MJ et al. Coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina (ORBITA-COSMIC): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 403, 10436: 1543-1553, April 08, 2024.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00256-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00256-3)



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Las variantes genéticas de riesgo conducen al desarrollo de la diabetes tipo 2 a través de diferentes vías

El estudio de asociación de todo el genoma más grande para la diabetes tipo 2 hasta el momento por **Suzuki et al.**, que incluyó varios grupos de ascendencia, condujo a la identificación de ocho grupos de variantes de riesgo genético. Los grupos capturan diferentes vías biológicas que contribuyen a la enfermedad, y algunos grupos están asociados con complicaciones vasculares.

La diabetes tipo 2 (DT2) afecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo, según la Federación Internacional de Diabetes (ver go.nature.com/49oyfo). La diabetes tipo 2 se desarrolla a partir de una alteración en la producción o respuesta a la insulina, la hormona que regula la concentración de glucosa en sangre. La hiperglucemia resultante (niveles elevados de glucosa) puede dar lugar a complicaciones vasculares, que suponen una enorme carga para la salud pública y tienen una morbilidad y mortalidad considerables. Los procesos biológicos que conducen al desarrollo y progresión de la DM2 son heterogéneos. Las estrategias de manejo implican enfoques de prueba y error basados en algoritmos de tratamiento que no consideran vías personalizadas hacia la enfermedad. Por lo tanto, se necesita urgentemente una comprensión detallada de los mecanismos biológicos que conducen a la diabetes tipo 2 y una mejor comprensión del riesgo de progresión a complicaciones.

Un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) compara la frecuencia de variantes genéticas (cambios en el ADN que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar una enfermedad) entre individuos sanos y aquellos con una enfermedad, para dilucidar su arquitectura genética. La información sobre las variantes de riesgo genético se puede combinar para producir una puntuación poligénica predictiva, un agregado de los pequeños efectos de cada variante. Al seleccionar solo el grupo de variantes que está asociado con un proceso biológico específico, es posible producir una puntuación poligénica particionada (específica del proceso) que es específica para distintos impulsores mecanicistas de enfermedades y complicaciones. Una mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la DM2 podría ofrecer una ruta hacia la atención genéticamente informada.

Este trabajo es el primer resultado de la Iniciativa Global de Genómica de la Diabetes Tipo 2, que reúne a los principales grupos de investigación en el campo de la genética de la Diabetes Tipo 2. El grupo liderado por Suzuki ha realizado el mayor metaanálisis GWAS para la DM2 hasta el momento, en el que participaron 2 535 601 individuos (el 39.7% eran de ascendencia no europea), de los cuales 428 452 tenían DM2. Evaluaron la asociación de variantes de riesgo genético con rasgos conocidos relacionados con la DM2 (por ejemplo, el índice de masa corporal y las medidas de glucosa e insulina) para identificar grupos de variantes asociadas con distintos perfiles cardiometabólicos, que representan vías biológicas separadas hacia la enfermedad. Utilizaron datos genómicos funcionales de células y tejidos relevantes para la diabetes tipo 2 (como las células beta pancreáticas, que producen insulina) para comprender los procesos biológicos a través de los cuales los grupos de variantes conducen a la enfermedad. Finalmente, utilizaron estos grupos para construir puntuaciones poligénicas particionadas que probaron para determinar su asociación con complicaciones vasculares de DM2 en otros 279 552 individuos con varios ancestros, incluidas 30 288 personas con DM2.

Se identificaron 1289 variantes de riesgo genético independientes, mapeadas en 611 regiones genómicas (*loci*). De estos *loci*, 145 nunca antes se habían asociado con la diabetes tipo 2. Definieron ocho grupos mecanicistas no superpuestos de variantes asociadas con distintos perfiles de rasgos cardiometabólicos, que en conjunto destacan distintos procesos que impulsan la fisiopatología de la enfermedad, incluida la disfunción de las células beta y la obesidad. Las puntuaciones poligénicas particionadas específicas del conglomerado se asocian con la enfermedad arterial coronaria, la

enfermedad arterial periférica y la nefropatía diabética terminal en todos los grupos de ascendencia, lo que pone de relieve la importancia de los procesos relacionados con la obesidad en el desarrollo de estos resultados vasculares.

Estos hallazgos demuestran el valor de integrar un GWAS de ascendencia múltiple con recursos multiómicos en tejidos relevantes para la DM2 para mejorar la comprensión de la heterogeneidad de la enfermedad y la predicción de complicaciones vasculares. Aunque este estudio reúne datos de varios grupos de ascendencia, el GWAS sigue estando sesgado hacia los individuos de ascendencia europea y no capta plenamente la diversidad genética mundial, en particular la de las poblaciones infrarrepresentadas en África, América del Sur y Central, Oriente Medio y Oceanía. Por lo tanto, los hallazgos resaltan la necesidad de aumentar la recopilación de información genética en grupos sobrerrepresentados, para ofrecer oportunidades equitativas de traducción clínica para todos, según **Eleftheria Zeggini**, del Instituto de Genómica Traslacional del Centro Helmholtz de Múnich, Centro Alemán de Investigación para la Salud Ambiental, Neuherberg, Alemania, y **Andrew P. Morris**, de la Universidad de Manchester, Reino Unido.

Los autores llevan a cabo el mayor GWAS de diabetes tipo 2 hasta la fecha, incluyendo ~40% de individuos de grupos de ascendencia no europea. Emplean un método llamado metarregresión multiascendencia que les permite encontrar heterogeneidad correlacionada con la ascendencia entre cohortes. Este fue un trabajo impresionante que aporta nuevos conocimientos importantes sobre la biología de la diabetes tipo 2 e insinúa las causas de las diferencias ancestrales en la enfermedad, indica **Hilary Martin**, del Instituto *Wellcome Sanger*, Hinxton, Reino Unido.

La comunidad de investigación en genética de la diabetes tipo 2 siempre ha sido extremadamente colaborativa, lo que permitió a la Iniciativa Global de Genómica de la diabetes tipo 2 llevar a cabo el mayor GWAS de cualquier enfermedad hasta la fecha. La agregación de tamaños de muestra tan grandes permitió profundizar en los impulsores genéticos de la heterogeneidad en las causas de la diabetes tipo 2 con un detalle sin precedentes. Sin embargo, reunir datos de más de 130 estudios no es una tarea trivial y requiere la coordinación de los protocolos de análisis y la presentación de datos.

Suzuki, K. et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. Nature 627, 347–357 (2024). Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00440-x>

¿Qué pasa cuando suspendes el tratamiento anti-obesidad?

Los medicamentos para la obesidad no siempre son para siempre. ¿Qué pasa cuando lo dejas? Algunos investigadores piensan que Wegovy y Ozempic deberían tomarse de por vida, pero innumerables factores pueden obligar a las personas a dejar de tomarlos. Wegovy, Ozempic y medicamentos similares para bajar de peso se han convertido en algunos de los medicamentos más populares del mundo. Pero legiones de personas también los están abandonando. Aproximadamente dos tercios de los estadounidenses que comenzaron a tomar un medicamento de esta clase, conocido como agonistas del GLP-1, en 2021 habían dejado de usarlo al cabo de un año, según un análisis de la industria. Los investigadores y médicos suelen considerar a los agonistas del GLP-1 como tratamientos de por vida. Pero innumerables factores pueden obligar a las personas a dejar los medicamentos. Las personas podrían perder los medios para pagar los costosos medicamentos, experimentar efectos secundarios brutales, verse afectadas por una escasez continua o recibir recetas por plazos limitados. El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS), por ejemplo, ofrece sólo dos años de cobertura a las personas que toman medicamentos para bajar de peso.

A medida que el número de personas con obesidad continúa aumentando (la Organización Mundial de la Salud estima que más de mil millones de personas, o una octava parte de la población mundial,

padecen obesidad), los investigadores han estado respondiendo algunas preguntas clave sobre qué sucede cuando las personas dejan de tomar estos medicamentos para controlar el peso.

Ozempic y Wegovy son marcas comerciales del medicamento semaglutida, que se receta desde hace varios años para tratar la diabetes tipo 2 (Ozempic) y, desde 2021, para quienes tienen sobrepeso u obesidad (Wegovy). El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de complicaciones de salud que plantea una gran cantidad de exceso de grasa corporal, como enfermedades cardíacas y hepáticas y ciertos tipos de cáncer. El fármaco frena el hambre y la ingesta de alimentos al imitar una hormona liberada por el intestino después de comer y que afecta las regiones del cerebro involucradas en el apetito y la recompensa.

Las investigaciones han demostrado lo que sucede cuando las personas dejan de tomar agonistas del GLP-1. Muchos recuperan una cantidad sustancial de lo que perdieron con la ayuda de los medicamentos. Por ejemplo, en un ensayo que estudió los efectos de dejar el medicamento, alrededor de 800 participantes recibieron inyecciones semanales de semaglutida (además de hacer cambios en la dieta, hacer ejercicio y recibir asesoramiento) y perdieron, en promedio, el 10.6% de su peso en aproximadamente 4 meses. Luego, un tercio de los participantes cambiaron a inyecciones de placebo durante casi un año. Once meses después del cambio, los que tomaron el placebo habían recuperado casi el 7% de su peso corporal, mientras que los participantes que continuaron tomando semaglutida continuaron perdiendo peso. De manera similar, los participantes en un ensayo extendido de semaglutida, que perdieron un promedio de 17.3% de su peso corporal después de más de un año de recibir el medicamento y hacer cambios en el estilo de vida, recuperaron aproximadamente dos tercios de ese peso perdido después de un año sin ningún efecto clínico. Y un estudio observacional publicado en enero encontró que de casi 20 300 personas en los Estados Unidos y el Líbano que perdieron al menos 2.3 kilogramos usando semaglutida y que luego dejaron de tomar el medicamento, el 44% recuperó al menos el 25% del peso perdido después de un año (consulte go.nature.com/3u7nxmj). El trabajo fue publicado por *Epic Research*, una revista con sede en Verona, Wisconsin, que utiliza una base de datos de registros médicos electrónicos para compartir rápidamente conocimientos médicos. Pero el peso no fue el único factor de riesgo para la salud que se recuperó. En el estudio de abstinencia, aquellos que tomaron semaglutida más allá de los cuatro meses continuaron reduciendo la circunferencia de su cintura, dice la científica **Fatima Cody Stanford** del Hospital General de Massachusetts y la Escuela de Medicina de Harvard en Boston, quien asesora a varias compañías que desarrollan medicamentos contra la obesidad.

Otros problemas metabólicos, como enfermedades cardíacas y resistencia a la insulina, también están relacionados con el exceso de grasa corporal en la sección media: una cintura más grande generalmente significa exceso de grasa visceral, que envuelve los órganos profundos de la cavidad abdominal y es metabólicamente más activa que la grasa que se encuentra en el abdomen bajo la piel. Estos riesgos para la salud también pueden volver a los niveles anteriores una vez que se suspende el medicamento. Las personas que dejaron de tomar semaglutida en los ensayos clínicos a menudo experimentaron un rebote en la presión arterial y los niveles de glucosa y colesterol en sangre, que habían mejorado mientras tomaban el medicamento. Algunas personas que han bajado de peso con el medicamento pueden mantener su nuevo físico sólo con dieta y ejercicio. Sin embargo, estos individuos corren un alto riesgo de recuperar peso si vuelven a los viejos hábitos o pasan por una situación estresante. Aún así es importante reconocer que no todos responden a los agonistas del GLP-1. En un ensayo clínico, casi el 14% de los participantes no perdieron una cantidad clínicamente significativa de peso corporal (al menos el 5%) después de más de un año de tomar semaglutida. Algunas pautas de salud recomiendan suspender el tratamiento si no se ha alcanzado ese umbral después de tomar el medicamento durante unos meses.

Algunas personas experimentan efectos secundarios, como náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento, que son tan extremos que tienen que dejar de tomar el fármaco. Casi el 75% de los participantes que tomaron semaglutida en el ensayo clínico antes mencionado experimentaron malestar

gastrointestinal, aunque la mayoría de los casos se consideraron de leves a moderados. Alrededor del 7% de los participantes que tomaron el medicamento abandonaron el ensayo debido a eventos adversos, gastrointestinales o de otro tipo.

El fabricante del medicamento, Novo Nordisk en Bagsværd, Dinamarca, también ha tenido problemas para satisfacer la demanda de semaglutida. Desde 2022, la empresa ha anunciado escasez tanto de Wegovy como de Ozempic; este último a veces se prescribe de forma no autorizada para bajar de peso.

Algunas personas pierden la cobertura del seguro médico para los medicamentos, lo que les deja la opción de pagar primas costosas o suspender el tratamiento. Algunos pacientes, que pagan los medicamentos a través de su seguro médico privado, ya no pueden permitírselo cuando se jubilaron y cambian al seguro médico federal estándar de EE.UU. para personas de 65 años o más, que no cubre medicamentos contra la obesidad. En Estados Unidos, el precio de lista de Wegovy es de 1350 dólares estadounidenses por suministro para un mes.

En el Reino Unido, donde se lanzó Wegovy en septiembre pasado, quienes dependen del NHS para el tratamiento con semaglutida enfrentan un límite de tiempo de dos años. La guía publicada en marzo pasado por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) establece que la limitación de tiempo proviene de la falta de evidencia para el uso a largo plazo y el acceso limitado a servicios especializados de control de peso. Esa regla de los dos años “no tiene ningún sentido clínico”, dice el investigador clínico **Alex Miras** del campus Derry-Londonderry de la Universidad de Ulster, Reino Unido, que recibe investigación y apoyo financiero de varias empresas interesadas en la obesidad. Pero reconoce que la decisión del NICE surgió de cálculos de rentabilidad y de los datos que el comité de decisión tenía en ese momento. La semaglutida y otros medicamentos contra la obesidad están disponibles como tratamientos financiados por el NHS sólo en un nivel de control del peso que a menudo requiere apoyo hospitalario y que normalmente dura sólo dos años.

El tratamiento con un agonista de GLP-1 requiere comenzar con la dosis más pequeña y aumentarla gradualmente durante unos meses. Este programa de dosis crecientes ayuda a minimizar los efectos secundarios. Y, aunque los médicos consideran que estos medicamentos son un tratamiento de por vida, no hay ningún daño biológico al suspenderlos repentinamente. Para las personas que tienen que dejar de tomar agonistas de GLP-1 en el futuro previsible, los cambios continuos en la dieta, el ejercicio y el asesoramiento sobre salud mental, que ya deberían implementarse mientras toman el medicamento, son imprescindibles. Las personas también pueden probar medicamentos contra la obesidad que funcionan de otras maneras, como orlistat, que reduce la cantidad de grasa dietética que el cuerpo absorbe. Una de las razones más comunes por las que las personas dejan de tomar sus medicamentos es que su peso se estanca, lo que les lleva a pensar que los medicamentos ya no funcionan. Cada persona responderá a una dosis de una manera diferente y es posible que sea necesario aumentar la dosis para perder más peso.

McKenzie Prillaman. *Nature* 628, 488-490 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01091-8>

Rubino, D. et al. *JAMA* 325, 1414–1425 (2021).

Wilding, J. P. H. et al. *Diabetes Obes. Metab.* 24, 1553–1564 (2022).

Wilding, J. P. H. et al. *N. Engl. J. Med.* 384, 989–1002 (2021).

Las células de Kupffer dictan las respuestas hepáticas a la dislipemia aterogénica

Las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (APOB) causan aterosclerosis. Se desconoce si la vasculatura es el sitio que responde inicialmente o si la dislipidemia aterogénica afecta a otros órganos simultáneamente. **Giada Di Nunzio, Sanna Hellberg, Yuyang Zhang, Osman Ahmed y colegas** del Departamento de Medicina Solna, División de Medicina Cardiovascular, Centro de Medicina

Molecular, Instituto Karolinska, en Estocolmo, muestran que el hígado responde a una agresión dislipidémica basada en modelos inducibles de hipercolesterolemia familiar y rastreo APOB. Una transición aguda a niveles aterogénicos de lipoproteína APOB resultó en la captación por las células de Kupffer y una rápida acumulación de triglicéridos y colesterol en el hígado. La secuenciación de ARN unicelular y en masa reveló un programa transcripcional específico de las células de Kupffer que no se activaba solo con una dieta rica en grasas ni se detectaba en la función hepática estándar o en ensayos patológicos, incluso en presencia de aterosclerosis fulminante. El agotamiento de las células de Kupffer alteró la dinámica de las concentraciones de lípidos en plasma e hígado, lo que indica que estos macrófagos hepáticos ayudan a restringir y amortiguar las lipoproteínas aterogénicas al mismo tiempo que secretan factores moduladores de la aterosclerosis en el plasma. Estos resultados sitúan a las células de Kupffer como centinelas clave en la organización de las respuestas sistémicas a las lipoproteínas al inicio de la aterosclerosis.

Las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (APOB), incluida la lipoproteína de baja densidad (LDL), son los agentes causales de la aterosclerosis debido a su capacidad para ser retenidas, modificadas y absorbidas en sitios susceptibles de la vasculatura. El hígado es fundamental para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ACVD) porque desempeña un papel principal en la producción y eliminación de lipoproteína APOB por parte de los hepatocitos. En particular, las células hepáticas no parenquimatosas, especialmente las células macrófagas residentes de Kupffer (KC), también pueden absorber cantidades sustanciales de lipoproteínas APOB tanto en ratas como en conejos *in vivo*, en líneas celulares humanas y en el contexto específico de ratones hipercolesterolémicos con hemocromatosis hereditaria. Sin embargo, la respuesta del hígado y sus células constituyentes al inicio de la aterosclerosis sigue sin explorarse.

Además de su papel bien reconocido en el inicio y mantenimiento de la aterosclerosis, las lipoproteínas APOB también pueden contribuir a patologías en otros órganos, incluido el propio hígado. La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) describe una variedad de trastornos hepáticos que se cree que comienzan con una simple acumulación de lípidos (esteatosis) hasta una cirrosis irreversible. Las investigaciones sobre cómo los lípidos contribuyen a la MASLD se han centrado tradicionalmente en los ácidos grasos libres liberados por el tejido adiposo disfuncional. Esta visión simplificada ha sido cuestionada por las contribuciones de las lipoproteínas APOB al proceso de la enfermedad. MASLD y la aterosclerosis también comparten comorbilidades, incluida la diabetes, y ambas pueden asociarse con niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas APOB remanentes. Sin embargo, MASLD confiere un mayor riesgo de ACVD más allá de la suma de estos componentes individuales de una manera que no se comprende bien. La aterosclerosis y la MASLD también pueden compartir mecanismos similares de inicio de la enfermedad, ya que las lipoproteínas APOB pueden retenerse en el hígado uniéndose a los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG), similar a la retención subendotelial al inicio de la aterosclerosis.

Los ratones de tipo salvaje tienen niveles bajos de lipoproteínas APOB en circulación, incluso cuando se los somete a dietas ricas en grasas (HFD) de estilo occidental, y los modelos de ratón genéticos y basados en dietas comunes de MASLD a menudo carecen de un componente elevado de lipoproteína APOB. Este bajo nivel resultante de lipoproteína APOB, con el colesterol transportado en gran medida en lipoproteínas de alta densidad (HDL) no aterogénicas, excluye el examen del impacto de MASLD en la aterosclerosis en ratones de tipo salvaje. Los modelos murinos de hipercolesterolemia familiar (HF), como las cepas con deficiencia de apolipoproteína E (ApoE^{-/-}) y con deficiencia de receptor de LDL (Ldlr^{-/-}), que se han utilizado durante décadas en la investigación de la aterosclerosis, han demostrado recientemente su utilidad en la comprensión de MASLD. En particular, se ha demostrado un papel inflamatorio de los epítomos específicos de la oxidación que se pueden formar en las lipoproteínas en MASLD establecido y en etapa tardía.

El inicio de MASLD y, específicamente, la contribución de las lipoproteínas APOB al inicio de la esteatosis primaria permanecen en gran medida inexplorados, ya que las cepas ApoE^{-/-} y Ldlr^{-/-}

nacen con colesterol plasmático elevado y, por lo tanto, en un estado de alostasis. Actualmente se desconoce qué células hepáticas, si es que hay alguna, responden primero a la "injuria dislipémica" causada por altas concentraciones de lipoproteínas APOB aterogénicas circulantes y si dichas respuestas putativas son protectoras o patogénicas contra la ACVD.

Los autores presentaron dos enfoques complementarios para lograr la hipercolesterolemia, ya sea con la eliminación inducible de Apoe o la sobreexpresión de la mutación humana PCSK9 D374Y. En las cepas estudiadas, la acumulación de lípidos en el hígado fue rápida, dentro de los 10 días posteriores al inicio de la dislipidemia, y estuvo acompañada de respuestas hepáticas tanto comunes como exclusivas de la cepa. Someter a los ratones a una HFD reveló una respuesta dominada por genes del sistema inmunológico que se conservaba entre cepas y se correlacionaba con los niveles de PCSK9 en el hígado humano. Al construir una cepa de ratón informador que permite el monitoreo *ex vivo* de la absorción de lipoproteína APOB celular y combinar esto con la secuenciación de ARN unicelular (scRNA-seq) y experimentos de eliminación, revelaron que las KC dominan la respuesta del hígado a través de la secreción de factores moduladores de la aterosclerosis, restringiendo los niveles circulantes de lipoproteína APOB. Según estos estudios, la comprensión del inicio de la aterosclerosis debería expandirse más allá de los modelos centrados en la vasculatura.

Di Nunzio, G., Hellberg, S., Zhang, Y. et al. Kupffer cells dictate hepatic responses to the atherogenic dyslipidemic insult. Nat Cardiovasc Res 3, 356–371 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00448-6>

Las pirimidinas mantienen la oxidación del piruvato mitocondrial para apoyar la lipogénesis *de novo*

Las pirimidinas son metabolitos esenciales para la biosíntesis, pero normalmente no se considera que desempeñen un papel importante en el metabolismo central del carbono. **Sahu et al.** informan que las pirimidinas influyen en la actividad de la piruvato deshidrogenasa, una enzima intermediaria clave entre la glucólisis y el ciclo del ácido tricarboxílico y la respiración. El agotamiento de las pirimidinas provocó la pérdida de pirofosfato de tiamina (un cofactor necesario para la piruvato deshidrogenasa), aparentemente porque la pirimidina UTP, en lugar del ATP, funciona como sustrato preferido para TPK1, la enzima que produce pirofosfato de tiamina. Los autores proponen que la abundancia celular de pirimidinas puede influir en la actividad del ciclo del ácido tricarboxílico y en la respiración y, por lo tanto, afectar procesos como la diferenciación de adipocitos a través de la regulación de la lipogénesis.

Las purinas celulares, en particular el 5'-trifosfato de adenosina (ATP), alimentan muchas reacciones metabólicas, pero se sabe menos sobre los efectos directos de las pirimidinas en el metabolismo celular. Los autores descubrieron que las pirimidinas, pero no las purinas, mantienen la oxidación del piruvato y el ciclo del ácido cítrico tricarboxílico (TCA) mediante la regulación de la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDH). La actividad de la PDH requiere suficientes sustratos y cofactores, incluido el pirofosfato de tiamina (TPP). El agotamiento de las pirimidinas celulares disminuyó la síntesis de TPP, una reacción llevada a cabo por la TPP quinasa 1 (TPK1), que supuestamente utiliza ATP para fosforilar la tiamina (vitamina B₁). Se vio que el 5'-trifosfato de uridina (UTP) actúa como el sustrato preferido para TPK1, lo que permite la síntesis celular de TPP, la actividad de PDH, la actividad del ciclo de TCA, la lipogénesis y la diferenciación de adipocitos. Por lo tanto, se requiere UTP para la utilización de la vitamina B₁ para mantener la oxidación del piruvato y la lipogénesis.

UMAKANT SAHU et al. Pyrimidines maintain mitochondrial pyruvate oxidation to support de novo lipogenesis. SCIENCE, 28 Mar 2024, Vol 383, Issue 6690, pp. 1484-1492. DOI: [10.1126/science.adh2771](https://doi.org/10.1126/science.adh2771)



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

El bloqueo de muerte celular con UH15-38 limita el daño pulmonar y la inflamación de la influenza

Los animales que reciben un inhibidor de una respuesta antiviral de muerte celular llamada necroptosis tienen menos probabilidades de morir de influenza incluso en una etapa tardía de la infección. Esto tiene implicaciones para el desarrollo de terapias para enfermedades respiratorias. Si hay una lección que aprender de la pandemia, es que debemos estar mejor preparados para la próxima. Las pandemias de gripe han matado a millones de personas en el pasado y podrían volver a hacerlo. A diferencia del coronavirus SARS-CoV-2, algunas cepas de influenza han demostrado ser particularmente letales para los adultos más jóvenes y aparentemente sanos, posiblemente porque provocaron una respuesta inflamatoria muy fuerte en ese grupo. **Gautam et al.** muestran que al inhibir una respuesta de muerte celular llamada necroptosis, una importante estrategia antiviral innata, se reduce la fuerza de la respuesta inflamatoria en un modelo animal de infección grave por gripe, lo que reduce sustancialmente la mortalidad.

Aunque parezca obvio que una respuesta inflamatoria agresiva desencadenada por la rama innata del sistema inmunitario restringirá el crecimiento viral, en las infecciones pulmonares la fuerza de la respuesta y los niveles de moléculas inflamatorias clave llamadas citoquinas se encuentran, de hecho, entre los predictores más claros de enfermedad grave. Intuitivamente, se podría suponer que esto se debe a que la fuerza de la respuesta inflamatoria refleja la cantidad de virus presente (la carga viral). Sin embargo, la carga viral en muestras de tejido respiratorio no es un predictor fiable de la gravedad de la enfermedad.

El poder predictivo de una respuesta inflamatoria fuerte probablemente se deba al hecho de que, además de ayudar a combatir la infección, la respuesta inflamatoria puede interferir con el funcionamiento del tejido infectado. Esto indica la necesidad de mantener un delicado equilibrio entre estos dos resultados. La aparición de una respuesta inflamatoria excesiva y destructiva, o "tormenta de citoquinas", se ha debatido en el contexto de la COVID-19. El estudio actual no solo muestra que la necroptosis puede conducir a la inflamación, sino que también proporciona evidencia consistente con la hipótesis de que una tormenta de citoquinas es una causa, en lugar de un correlato, de la enfermedad grave.

Los virus requieren una célula huésped viva en la que replicarse y, por lo tanto, el suicidio celular en respuesta a la infección es una estrategia antiviral particularmente efectiva. Un mecanismo llamado apoptosis, que está mediado por enzimas llamadas caspasas, es la respuesta preferida a la muerte celular. Esto se debe probablemente a que las células moribundas que sufren apoptosis son rápidamente absorbidas por otras células, lo que impide la liberación de su contenido celular en el tejido circundante y, por lo tanto, permite una regulación estricta de la respuesta inflamatoria. Los virus han desarrollado estrategias para bloquear la apoptosis, que, en una carrera armamentista evolutiva, ha requerido una contrarrespuesta del huésped. Una de esas estrategias es la necroptosis, un tipo de muerte celular en la que una célula moribunda se abre, que generalmente se activa en respuesta a la inhibición de la caspasa. Sin embargo, la necroptosis parece conllevar el riesgo de una respuesta inflamatoria que causa más daño tisular que la muerte celular por apoptosis.

La necroptosis se desencadena por estímulos similares a los que provocan la apoptosis. Estos incluyen signos de infección viral, como la presencia de ARN viral. En una infección por influenza, la proteína huésped ZBP1 se une a un tipo de ARN viral llamado ARN-Z y activa RIPK3, un tipo de enzima llamada quinasa que puede agregar grupos fosfato a las proteínas, un proceso conocido como fosforilación. A continuación, RIPK3 activa la vía apoptótica, de forma independiente de la quinasa, a través de la proteína caspasa-8. Durante una infección por gripe, en una desviación del proceso secuencial normal de activación de la necroptosis, que ocurre solo si se inhibe la apoptosis, RIPK3 activado fosforila y activa una proteína necesaria para la necroptosis, la molécula formadora de poros MLKL (véase Figura).

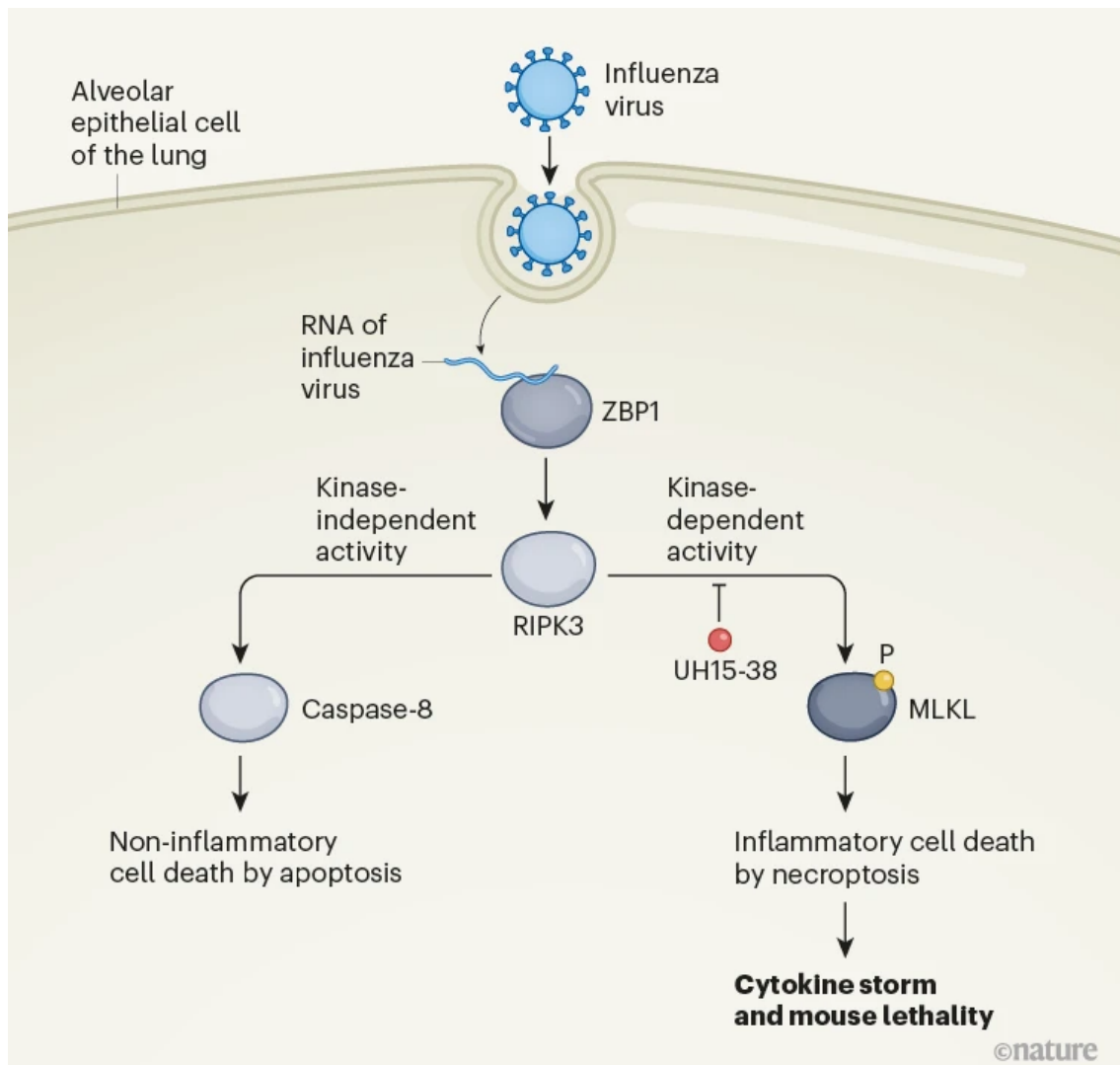
A pesar de esta doble activación de las vías de muerte celular, la vía apoptótica es suficiente para restringir el crecimiento viral y apoyar una respuesta inmunitaria normal, lo que hace que el bloqueo de la necroptosis mediante la inhibición de la actividad quinasa de RIPK3 sea una diana terapéutica atractiva durante la infección por gripe. Desafortunadamente, la inhibición de la actividad de la quinasa RIPK3, ya sea por moléculas pequeñas o genéticamente, a menudo tiene la desventaja de que también activa la apoptosis, lo que ha disminuido el entusiasmo por esta estrategia. Gautam et al. informan del desarrollo de un potente inhibidor de RIPK3 llamado UH15-38, que, en dosis bajas, inhibe la necroptosis pero no activa la apoptosis. Además, el inhibidor no muestra ninguna actividad fuera de la diana en otras vías de señalización inflamatoria, ni inhibe las quinasas estrechamente relacionadas.

Las inyecciones diarias de UH15-38 fueron bien toleradas por los ratones, sin indicios obvios de toxicidad y, lo que es más importante, el inhibidor fue muy eficaz para reducir la mortalidad en modelos de infección por gripe. Además, UH15-38 no aumentó la supervivencia de los ratones infectados que carecen de RIPK3 o MLKL, lo que indica que el efecto del inhibidor se debe a la actividad en el objetivo. UH15-38 también protegió a los ratones de manera mucho más efectiva que otro inhibidor de RIPK3, lo que en realidad aumentó la gravedad de la enfermedad, posiblemente debido a que el inhibidor tiene una capacidad secundaria para inducir la apoptosis en células no infectadas.

Uno de los hallazgos interesantes reportados por los autores es que después del inicio de la infección, un tipo particular de célula pulmonar llamada célula epitelial alveolar tipo I contenía alrededor de 80 veces más ARN viral que cualquier otro tipo de célula pulmonar. Esto encaja con observaciones previas de que la destrucción de este tipo de célula en particular, a partir de un umbral de destrucción del 10% de estas células, se correlaciona con la pérdida de la función pulmonar y la letalidad. De acuerdo con los efectos de UH15-38 y la importancia potencial para el tratamiento de enfermedades con UH15-38, estas células expresan toda la maquinaria necroptótica requerida y, en caso de infección, MLKL se fosforila, un proceso que puede ser bloqueado por UH15-38. Por el contrario, la activación de la caspasa-8 y la caspasa-3 no se ve afectada por UH15-38.

El hallazgo más llamativo presentado por los autores es que UH15-38 funciona durante al menos 5 días después de la infección. En estudios anteriores en ratones, los antivirales aprobados para su uso en la clínica, como el oseltamivir y el zanamivir, funcionaron mejor cuando se administraron antes de la infección (profilácticamente) y no proporcionaron una protección notable si se administraron 48 horas después del inicio de la infección. Por lo tanto, estos medicamentos generalmente se recomiendan solo para pacientes en riesgo dentro de las 48 horas posteriores a los primeros signos de síntomas. Sería interesante que los dos tipos de inhibidores se probaran cara a cara para determinar si se puede confirmar la superioridad de UH15-38 y si los hallazgos tienen relevancia para los tratamientos clínicos.

¿Es el UH15-38 particularmente efectivo en la influenza porque se acumula en el pulmón o porque el pulmón es particularmente susceptible a la necroptosis? Ambas cosas son posibles. Gautam y sus colegas informan que el nivel de UH15-38 en el pulmón es ocho veces más alto que el nivel en el plasma sanguíneo. Ha habido una serie de informes sobre otras afecciones pulmonares, incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma, en las que se ha demostrado que la necroptosis, al menos en modelos de ratón, contribuye a la gravedad de la enfermedad. Por el contrario, un artículo que examina el papel de la necroptosis en la infección por SARS-CoV-2, sobre la base de estudios de infecciones letales en ratones que carecen de MLKL, indica que la necroptosis no tiene ningún papel en la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que la inhibición de la necroptosis no será una panacea para todas las enfermedades respiratorias. Por lo tanto, el uso de este nuevo inhibidor de RIPK3 para hacer frente a las infecciones gripales logra un equilibrio, reduciendo la fuerza de la respuesta inflamatoria pero manteniendo su efecto antiviral.



Molécula inhibidora que previene las lesiones pulmonares asociadas con la infección por influenza. Las células epiteliales alveolares, que recubren la superficie de los pulmones, pueden morir como parte de una respuesta defensiva para prevenir la propagación viral. El ARN del virus de la influenza es reconocido por la proteína ZBP1. Esto puede activar la proteína RIPK3, que es un tipo de enzima llamada quinasa que puede agregar grupos fosfato (P) a proteínas diana como MLKL. RIPK3 puede funcionar de manera independiente de la quinasa para activar la proteína caspasa-8, desencadenando un tipo de muerte celular no inflamatoria llamada apoptosis. RIPK3 también puede desencadenar, de una manera dependiente de la quinasa, un tipo más destructivo de muerte celular llamado necroptosis. Esto se asocia con la inflamación destructiva y la liberación de moléculas inflamatorias que generan lo que se denomina una tormenta de citoquinas. Gautam et al informan que un inhibidor de la actividad quinasa de RIPK3, llamado UH15-38, puede bloquear la necroptosis asociada con la infección por influenza, reducir el daño tisular y prevenir la letalidad en ratones.

Nishma Gupta & John Silke. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00910-2>
 Gautam, A. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07265-8> (2024).

Brote de gripe aviar en vacas

Un virus que ha matado a cientos de millones de aves ha infectado al ganado en seis estados de EE.UU., pero la amenaza para los humanos es actualmente baja. Los investigadores están monitorizando de cerca la propagación de una cepa preocupante de influenza aviar al ganado, y a una persona, en granjas en seis estados de EE.UU. Estas infecciones representan el primer brote generalizado de gripe aviar en vacas. El brote es preocupante porque los humanos entran en contacto con frecuencia con el ganado en las granjas, lo que le da al virus una amplia oportunidad de

propagarse a las personas, según **Daniel Goldhill**, virólogo evolutivo del *Royal Veterinary College* en Hatfield, Reino Unido.

Los funcionarios de salud han dicho que la amenaza general para las personas sigue siendo baja, por ahora, pero están observando de cerca el desarrollo de la situación. Los científicos se esfuerzan por evaluar cómo funcionarán las vacunas candidatas y los medicamentos antivirales contra la cepa circulante y actualizar los kits de diagnóstico para identificar infecciones en las personas rápidamente. También están tratando de entender si las vacas fueron infectadas por aves u otra fuente, y están en alerta ante cualquier cambio en la situación que pueda aumentar el riesgo para las personas.

¿Dónde se encontró el virus anteriormente y qué está sucediendo ahora? En 1996, la cepa de influenza llamada H5N1 se detectó por primera vez en aves en China. Se ha estado propagando ferozmente en las aves desde 2021, matando a cientos de millones de aves domésticas y silvestres en todo el mundo. También ha infectado ocasionalmente a mamíferos, incluidas focas y osos, que se han convertido en "huéspedes accidentales" de lo que es principalmente un virus aviar, según informa **Kanta Subbarao**, directora del Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Referencia e Investigación sobre la Influenza en Melbourne, Australia.

Un brote de gripe aviar en visones genera preocupación por la propagación en las personas. En las últimas semanas, los funcionarios de salud han detectado el virus H5N1 en vacas de 16 rebaños en seis estados, un número que probablemente aumentará a medida que se intensifique la vigilancia en Estados Unidos. Los investigadores han documentado previamente infecciones esporádicas de vacas con virus de la influenza estrechamente relacionados con el virus H5N1, pero hasta ahora no se habían detectado brotes generalizados. Cuantas más especies de mamíferos infecte el virus, más oportunidad tendrá de desarrollar una cepa que sea peligrosa para los humanos, dice Goldhill. Un trabajador de una lechería en Texas se ha infectado, pero los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) informan que la persona se está recuperando. El único síntoma del trabajador fue la inflamación de los ojos, y los niveles virales en su nariz eran bajos, lo que sugiere que no tienen una infección respiratoria, según los CDC. El virus que infecta al trabajador está estrechamente relacionado con las cepas encontradas en el ganado lechero en Texas, con una distinción notable: la variante del trabajador tiene una mutación que está relacionada con una propagación más eficiente en los mamíferos. Goldhill dice que la presencia de la mutación en la muestra humana no fue sorprendente; ha aparecido muchas veces, incluso en zorros y gatos infectados con H5N1.

Una pregunta clave para los investigadores es cómo se infectan las vacas. La respuesta será importante para controlar la propagación del H5N1 a otras granjas y personas. De particular interés es si el virus está pasando de las vacas infectadas a las no infectadas, porque eso sugeriría que el virus se ha vuelto más hábil para la transmisión en mamíferos. Dado que el virus se ha detectado en varias granjas de Estados Unidos, los datos epidemiológicos dejan "bastante claro que ahora estamos viendo la propagación de vaca a vaca", y que las aves silvestres no están necesariamente involucradas en la propagación viral en las granjas, dice Webby. Pero no hay suficientes secuencias virales de animales infectados más adelante en el brote para que los datos genómicos confirmen la propagación de vaca a vaca. Si el virus se está propagando entre las vacas, será importante averiguar con precisión cómo. La evidencia hasta ahora sugiere que los niveles de virus son más altos en la leche de los animales, según un informe publicado en *Science*. Eso sugiere que el H5N1 podría no estar propagándose entre las vacas a través del aire, una vía de transmisión que sería difícil de controlar y podría permitir una propagación relativamente rápida. Si las vacas se infectan al tocar superficies contaminadas, como las máquinas de ordeño, el virus se transmitirá más lentamente que si se transmite por el aire. La recopilación de evidencia para abordar estas preguntas podría ayudar a responder por qué las infecciones han surgido recientemente en el ganado, y solo en los Estados Unidos, a pesar de la propagación global del virus en los últimos años. **Marion Koopmans**, viróloga del Centro Médico de la Universidad Erasmus en Rotterdam, Países Bajos, se pregunta si hay algo único en la forma en que se mantiene el ganado en la región, por ejemplo, o si el virus ha adquirido nuevas capacidades para persistir en el medio ambiente. Abordar estas preguntas ofrecerá información sobre cuán extendidas podrían estar las infecciones por influenza aviar en el ganado a nivel mundial.

Los científicos dicen que, aunque es poco probable que la gripe aviar se propague ampliamente en las personas, están monitorizando de cerca las muestras de H5N1 en todo el mundo en busca de mutaciones que se sabe que indican que se está propagando mejor en los mamíferos. El virus no se ha propagado ampliamente en los seres humanos, en parte porque no puede entrar fácilmente en las células que recubren la nariz y la boca. Pero sería problemático si el virus desarrollara mutaciones que le ayudaran a entrar en estas células. Krammer dice que buscaría específicamente cambios en la sección del genoma viral que codifica un tipo de enzima conocida como polimerasa. Se sabe que una parte de esta enzima es "un punto caliente para la adaptación de los mamíferos". Los investigadores también están buscando mutaciones que harían que la cepa sea menos susceptible a los medicamentos antivirales. El animal en el que ningún virólogo quiere ver un brote de gripe es el cerdo. Los cerdos albergan muchos virus de la influenza A, lo que los convierte en un "recipiente de mezcla" en el que las cepas de virus aviares y mamíferos pueden mezclarse y combinarse y volverse más eficientes para transmitirse a las personas.

La OMS mantiene una lista de vacunas candidatas que brindan protección contra el virus H5N1 y que podrían producirse en masa. Y algunos países, incluido Estados Unidos, mantienen una pequeña reserva de dosis de vacunas en caso de que necesiten vacunar a las poblaciones en riesgo, como los trabajadores de primera línea.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han informado que la cepa viral aislada de la persona infectada está estrechamente relacionada con dos cepas a las que se dirige una vacuna candidata. Webby dice que su equipo ha confirmado en estudios de laboratorio que las vacunas de la OMS pueden proteger contra las muestras virales recolectadas de vacas al principio del brote, y continuarán analizando nuevas muestras a medida que avance el brote. Específicamente, la vacuna incluye anticuerpos producidos contra un virus H5N8 humano aislado en Rusia y un virus aviar H5N1 aislado en los Estados Unidos. Sería útil obtener más información sobre cuánta inmunidad producen estas vacunas candidatas contra la cepa circulante, especialmente porque las personas no tienen protección preexistente contra el H5N1 y los virus estrechamente relacionados.



Un grupo de vacas en un campo en una granja en Austin, Texas, EE. UU., 02 de abril de 2024. Un trabajador lechero de Texas se infectó con una cepa de gripe aviar similar a la que infecta al ganado lechero en varios estados de Estados Unidos. Credit: Adam Davis/EPA-EFE/Shutterstock.

Las bacterias encontradas en las tripas de los mosquitos podrían ayudar a los científicos a combatir el dengue y el Zika

Un equipo en China que investiga los intestinos de los mosquitos locales ha encontrado una posible ayuda en la lucha contra dos enfermedades humanas. Los investigadores identificaron una nueva bacteria que desactiva los virus responsables del dengue y el Zika antes de que puedan infectar a los insectos. Aunque se encuentra en una fase inicial, el trabajo allana el camino para estudiar el efecto de la bacteria en la transmisión de enfermedades en el mundo real.

No sería la primera vez que se utiliza un microbio para combatir enfermedades transmitidas por mosquitos. Hace unos 15 años, los investigadores descubrieron que una bacteria diferente, la *Wolbachia*, reduce la capacidad de los insectos para transmitir el dengue, entre otros virus. Tras pruebas de campo exitosas, *Wolbachia* ahora se utiliza para ayudar a controlar el dengue en más de una docena de países. Pero un arma adicional para ayudar a controlar las enfermedades transmitidas por mosquitos es bienvenida, especialmente porque los insectos se vuelven resistentes a los insecticidas actuales.

Al carecer de tratamientos probados o de vacunas ampliamente disponibles, el dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos más común en todo el mundo, e infecta a unos 400 millones de personas cada año. Aunque la mayoría de los casos son leves o asintomáticos, aproximadamente una de cada 20 personas que enferman desarrolla dengue grave, que puede ser mortal.

El equipo chino inició una búsqueda de microbios que, como *Wolbachia*, podrían ayudar a controlar la enfermedad desde el interior del mosquito. Se centraron en la provincia de Yunnan, partes de la cual están infestadas de mosquitos tigre asiáticos (*Aedes albopictus*), una especie que puede transmitir los virus del dengue y el Zika.

Utilizándose a sí mismos como cebo, los miembros del equipo esperaron a que los mosquitos se acercaran antes de aspirarlos con aspiradores de mano. De vuelta en el laboratorio, identificaron 55 especies de bacterias en los intestinos de estos insectos. Para ver si alguno tenía propiedades antivirales, los investigadores trataron a *A. albopictus* con antibióticos para diezmar los microbios intestinales existentes. Luego, los alimentaron con especies bacterianas individuales más una comida de sangre humana mezclada con el virus del dengue. Un grupo de control recibió antibióticos y virus, pero no bacterias. Les llamó la atención una especie del género *Rosenbergiella*, que se encuentra a menudo en el néctar de las flores. Los mosquitos debido a esa bacteria, denominada *Rosenbergiella_YN46*, tenían significativamente menos probabilidades que los controles de tener virus detectables una semana después. Los investigadores replicaron el efecto en el mosquito de la fiebre amarilla, *A. aegypti*, que es el otro principal propagador del dengue. *Rosenbergiella_YN46* también obstaculizó el virus Zika en ambas especies y frustró la infección en mosquitos *A. albopictus* que picaron a ratones infectados con dengue. Los investigadores atribuyeron el efecto a una enzima secretada por la bacteria que acidifica el intestino, aparentemente deformando las proteínas que los virus necesitan para invadir las células de los insectos.

Finalmente, en tiendas de campaña de malla al aire libre, el equipo de Cheng dejó que mosquitos *A. albopictus* capturados en la naturaleza pusieran huevos en charcos de agua enriquecidos con *Rosenbergiella_YN46*. En este escenario más realista, las larvas y los adultos terminaron con la bacteria en sus intestinos y eran menos susceptibles a la infección por dengue que los mosquitos criados con agua sin *Rosenbergiella*.

El trabajo no llega a demostrar definitivamente que se puede bloquear la transmisión del dengue a las personas, dice **Eric Caragata**, microbiólogo de mosquitos de la Universidad de Florida. "Para eso, necesitarían evaluar si había virus activo detectable en la saliva del mosquito, o si los mosquitos infectados con el virus del dengue que también albergan *Rosenbergiella_YN46* podrían producir una infección viral posterior en un nuevo huésped vertebrado". Aún así, los investigadores "reunieron un caso muy interesante de que esta bacteria podría usarse potencialmente para controlar virus", dice **Elizabeth McGraw**, entomóloga de la Universidad Estatal de Pensilvania. De hecho, es posible que ese control ya esté ocurriendo en la naturaleza. En partes de Yunnan donde el dengue es poco común, el equipo de **Cheng** encontró muchos mosquitos que albergan *Rosenbergiella_YN46*, mientras que en áreas endémicas de dengue, estaba casi ausente, una correlación que justifica una mayor investigación, dice McGraw.

Antes de difundir la bacteria más ampliamente, los investigadores deben establecer si afecta a otros insectos y cómo interactúa con otros microbios, incluida *Wolbachia*, que, a diferencia de *Rosenbergiella*, reside dentro de las células, señala **Steven Sinkins**, biólogo de vectores de la Universidad de Glasgow.

Introducir la bacteria en suficientes mosquitos salvajes para bloquear la transmisión de enfermedades probablemente será más difícil que en el caso de *Wolbachia*, que se propaga rápidamente gracias a algunos efectos inusuales sobre la reproducción de los mosquitos. El equipo de Cheng planea probar ovitrampas con *Rosenbergiella_YN46* (recipientes de agua donde los mosquitos ponen huevos) en aldeas de Yunnan, y rastrear la incidencia del dengue en las comunidades locales.

Cheng también quiere identificar plantas que contengan la bacteria. Si resulta que los mosquitos silvestres contraen *Rosenbergiella_YN46* a través del néctar, especula, tal vez "podremos cultivar las plantas" en regiones plagadas de dengue para tratar de reducir la transmisión de esa manera.

Catherine Offord. Science, Vol 384, Issue 6693. doi: 10.1126/science.zx3pz3t.

Interferón- γ y enfermedades infecciosas

En respuesta a la infección, varios tipos de células pertenecientes al sistema inmunológico sintetizan y liberan una pequeña proteína llamada interferón- γ (IFN- γ). El IFN- γ actúa tanto en células inmunes como no inmunes para brindar protección contra bacterias, parásitos y hongos. **Casanova et al.** revisan cómo los avances en la investigación de IFN- γ y el estudio de las condiciones resultantes de las deficiencias de IFN- γ han mejorado, en conjunto, la comprensión de la protección del huésped y las contribuciones específicas proporcionadas por IFN- γ . Además, los autores evalúan las perspectivas de utilizar IFN- γ como agente terapéutico para enfermedades infecciosas.

Las enfermedades infecciosas endémicas y pandémicas cobran un precio considerable en la salud humana. Avanzar en la comprensión de los determinantes de la inmunidad protectora podría proporcionar vías para mejorar los tratamientos de las infecciones. En 1983, una pequeña proteína y presunto "interferón" antiviral, el IFN- γ , se caracterizó como un factor liberado por linfocitos estimulados por antígenos que equipa a los macrófagos para matar bacterias, protozoos y hongos intracelulares. Poco después, el IFN- γ se convirtió en la primera citocina utilizada para la terapia dirigida por el huésped de una enfermedad infecciosa no viral en humanos. Las siguientes décadas de investigación desarrollaron conocimientos sobre la inducción de IFN- γ y sus genes diana posteriores; proporcionaron información sobre las personas con defectos genéticos relacionados con IFN- γ que los hacen susceptibles a infecciones; y documentaron el impacto terapéutico del IFN- γ producido endógenamente y administrado exógenamente en enfermedades infecciosas.

Ahora se sabe que el IFN- γ es producido por varios linfocitos. El IFN- γ liberado por estas poblaciones linfoides puede actuar sobre las células que expresan el receptor de IFN- γ más las quinasas (Janus quinasas 1 y 2) y el factor de transcripción (transductor de señal y activador de la transcripción 1) necesarios para la señalización en respuesta al IFN- γ . Aunque inicialmente se consideró que el IFN- γ regulaba los macrófagos, cientos de tipos de células humanas expresan la maquinaria de señalización y pueden tener la capacidad de responder al IFN- γ .

Los cientos de genes estimulados por interferón (ISG) provocados por IFN- γ codifican una variedad de proteínas, incluidas enzimas, canales iónicos y bombas. Estas moléculas promueven la oxidación, nitrosilación y acidificación de los microbios intracelulares que residen en las vacuolas; restringen la disponibilidad de metabolitos y metales del huésped de los que dependen los patógenos; alteran las membranas microbianas; alteran la entrada o salida microbiana de las células huésped; o promueven el desalojo de patógenos microbianos. Dados los efectos citotóxicos de algunos ISG, numerosos supresores y antagonistas regulan la acción del IFN- γ . Estos incluyen IFN tipo I, que pueden reducir la producción de IFN- γ ; factor de crecimiento transformante β e interleucina-10, que bloquean la capacidad del IFN- γ para activar macrófagos; y células T reguladoras inducidas en parte por el propio IFN- γ .

Aunque tanto los ratones knockout como las personas con errores innatos de inmunidad al IFN- γ son susceptibles a diversas infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias, el papel no redundante del IFN- γ en la defensa del huésped humano es más limitado que en los ratones infectados artificialmente. El creciente conocimiento de la "susceptibilidad mendeliana a la enfermedad micobacteriana" (MSMD) revela que no es estrictamente mendeliana ni está restringida a la enfermedad micobacteriana, que surge de genotipos en al menos 21 *loci* que alteran la producción y/o las respuestas al IFN- γ , y que ser fenocopiado por autoanticuerpos que neutralizan el IFN- γ . Además de reforzar la importancia del IFN- γ para la defensa antimicrobiana de los macrófagos, los estudios MSMD han descubierto múltiples facetas nuevas de la inmunobiología humana, por ejemplo, que el gen 15 estimulado por interferón secretado por los *granulocitos* promueve la secreción de IFN- γ por las células asesinas naturales, dando al huésped una forma de activar los macrófagos sin recurrir a la inmunidad adaptativa. Por último, se ha informado de experiencia clínica beneficiosa con la administración de IFN- γ recombinante en más de 1100 pacientes para la profilaxis o el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias.

Ahora tenemos una visión más amplia de lo que significa ser un "interferón", las células más allá de los macrófagos que equipa el IFN- γ y las oportunidades para prevenir o tratar infecciones que ofrece el IFN- γ . Los pacientes con deficiencia de producción de IFN- γ son candidatos para tratamiento o profilaxis complementarios con IFN- γ . Tales individuos incluyen aquellos con MSMD así como aquellos con otras inmunodeficiencias, por ejemplo, personas con VIH/SIDA, ciertos cánceres, edad avanzada o un defecto selectivo de la enfermedad en la producción de IFN- γ durante la infección.

El uso clínico de IFN- γ se beneficiará de un conocimiento más profundo de la biología del IFN- γ . Por ejemplo, trabajos futuros podrían ayudar a responder las siguientes preguntas: ¿Cómo nacen y se regulan los nuevos genes dependientes de IFN- γ ? ¿En qué medida sirven los elementos transponibles y los retrovirus endógenos como componentes funcionales en los promotores de los ISG dependientes de IFN- γ ? ¿Cuáles son las funciones y estructuras de muchos ISG inducidos por IFN- γ cuya biología sigue siendo un misterio? ¿Cuáles son las contribuciones de los ISG que se ven afectados negativamente por el IFN- γ ? ¿Cómo afectan los bucles regulatorios entre las diferentes

respuestas de IFN al curso de las infecciones? Con suerte, podremos utilizar las respuestas a estas preguntas para diseñar enfoques novedosos para matar o restringir los microbios que causan enfermedades graves o la muerte en la población humana. También podemos ayudar a tratar algunas enfermedades infecciosas con una fuente exógena de moléculas antimicrobianas cuya producción de IFN- γ normalmente induce en el huésped.

Los seres humanos adquieren infecciones directamente del medio ambiente, a través de huéspedes animales intermediarios o vectores y mediante transmisión de persona a persona. La secreción de IFN- γ humano por poblaciones de linfocitos ayuda a preparar a los macrófagos y otras células huésped para proteger contra bacterias, hongos, parásitos y, en menor medida (como lo indica el paréntesis), virus. Los humanos con defectos congénitos en la producción de IFN- γ o en la respuesta a él son altamente susceptibles a estas especies microbianas.

Las enfermedades infecciosas siguen cobrándose muchas vidas. La prevención de la morbilidad y la mortalidad por estas enfermedades se beneficiaría no sólo con nuevos medicamentos y vacunas, sino también con una mejor comprensión de lo que constituye inmunidad protectora. Entre las principales señales inmunes que movilizan la defensa del huésped contra la infección se encuentra el interferón- γ (IFN- γ), una proteína secretada por los linfocitos. Hace cuarenta años, el IFN- γ fue identificado como un factor activador de macrófagos y, en los últimos años, ha resurgido el interés en la biología del IFN- γ y su papel en la defensa humana.

JEAN-LAURENT CASANOVA *et al.* *Interferon- γ and infectious diseases: Lessons and prospects.* *SCIENCE*, 19 Apr 2024, Vol 384, Issue 6693. DOI: [10.1126/science.adl2016](https://doi.org/10.1126/science.adl2016)

Vacunas para controlar la tuberculosis en el ganado

La tuberculosis (TB) ha afectado a los seres humanos en todo el mundo durante miles de años y todavía causa 10 millones de casos nuevos cada año. La tuberculosis, la segunda causa principal de muerte por enfermedad infecciosa en humanos, también afecta a los animales, tanto domésticos como salvajes. La tuberculosis bovina en el ganado bovino tiene implicaciones socioeconómicas como resultado de la disminución de la producción, el sacrificio obligatorio de animales infectados y los efectos sociales asociados. La vacuna BCG (Bacillus Calmette-Guérin), utilizada desde hace 100 años, es actualmente la única vacuna disponible para proteger a los niños contra la tuberculosis humana (causada por *Mycobacterium tuberculosis*). No existe una vacuna contra la tuberculosis para el ganado (causada por la bacteria relacionada *Mycobacterium bovis*). **Fromsa et al.** reportan datos de campo de estudios en Etiopía que respaldan el uso de la vacuna BCG humana en ganado, lo que podría ayudar a eliminar la tuberculosis bovina.

ANITA L. MICHEL, *SCIENCE*, 28 Mar 2024, Vol 383, Issue 6690, pp. 1410-1411. DOI: [10.1126/science.ado4333](https://doi.org/10.1126/science.ado4333)
World Health Organization, *Global Tuberculosis Report (2023)*; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
A. Fromsa et al., *Science* 383, ead13962 (2024).

Un antiviral contra el Ébola: la administración oral de obeldesivir protege a los primates no humanos contra el virus del Ébola de Sudán

La enfermedad de Marburgo y la enfermedad del Ébola, que incluye la enfermedad por el virus del Ébola (EVE) y la enfermedad por el virus del Sudán (SVD), se denominan colectivamente enfermedades por filovirus (FVD). Estos causan una mortalidad considerable. Durante los brotes, cuando se identifica un caso de FVD, sus contactos cercanos reciben una visita diaria de los equipos de seguimiento durante 21 días, que es la duración del período de incubación. Si un contacto enferma, lo llevan a una unidad de tratamiento, donde permanece si tiene FVD. Este procedimiento debería minimizar la propagación de la FVD, pero un defecto sustancial es que las personas que han estado expuestas a alguien con FVD tienen miedo de la gravedad de la enfermedad y de los límites de lo que se puede hacer por ellos, por lo que no siempre se ofrecen voluntariamente para vigilancia y aislamiento. **Cross et al.** informan de la eficacia del fármaco antiviral oral obeldesivir para proteger a los macacos cynomolgus después de la exposición a la SVD, lo que podría cambiar las actitudes hacia la vigilancia.

Las tasas de letalidad (CFR) de los brotes de FVD varían ampliamente, según el virus y el contexto, pero suelen rondar el 60%. Antes del brote de EVE en África occidental de 2014-2016, el mayor brote de FVD fue el brote de EVP en Uganda en 2000, con 425 casos, de los cuales 224 fueron mortales. Todos los FVD son clínicamente similares: una enfermedad febril, a menudo con dolor muscular y articular, vómitos y diarrea, y sangrado ocasional de la nariz, las encías o los lugares de inyección. Muchos pacientes entrarán en shock, desarrollarán insuficiencia multiorgánica y morirán.

Cuando a una persona se le diagnostica una enfermedad por filovirus, como la enfermedad por el virus del Ébola (EVE) o la enfermedad por el virus del Sudán, se controlan sus contactos cercanos. La práctica actual de espera vigilante da como resultado la derivación a una unidad de tratamiento si la persona presenta síntomas, pero el pronóstico es malo. Sin embargo, la vacunación y los antivirales orales podrían servir como profilaxis post-exposición para reducir la enfermedad y aumentar la supervivencia. Esto también podría aumentar la probabilidad de que los contactos cercanos acepten la vigilancia de equipos de seguimiento.

La unidad de tratamiento donde se trata y supervisa a los pacientes con FVD y sus contactos es un lugar del que muchos pacientes no regresan y, por lo tanto, muchas personas no quieren ir allí. Estar hospitalizado en unidades de tratamiento también significa estar aislado de la familia y de los seres queridos mientras se está gravemente enfermo y tal vez morir solo. Por lo tanto, las visitas de los equipos de seguimiento de contactos son un recordatorio diario no deseado de posibles enfermedades y aislamiento; también informan a los vecinos que una persona puede convertirse en una amenaza para la comunidad. Muchas personas soportan las visitas del equipo de contacto y acuden a la unidad de tratamiento si se les solicita: algunas por la atención que se les ofrece, otras para proteger a sus familias y otras debido a la presión social. Pero muchos huirán o se esconderán, y si enferman, esparcirán el virus en algún lugar que no esté bajo vigilancia, posiblemente infectarán a quienes los rodean y perpetuarán el brote.

Quizás los brotes serían más fáciles de controlar si a los contactos se les pudiera ofrecer algo más que una espera vigilante. Los pacientes tratados con terapias con anticuerpos monoclonales (mAb) aprobadas por la FDA para la EVE tuvieron una tasa de letalidad de aproximadamente 35 %, mientras que la tasa de letalidad total fue del 66 % durante el brote de 2018-2020 en la República Democrática del Congo, donde se estudiaron estas terapias. Durante los brotes de EVE, los mAb terapéuticos podrían usarse como profilaxis post-exposición (PEP) para los contactos. Desafortunadamente, estas terapias son caras y sólo están disponibles en cantidades limitadas, por lo que actualmente están reservadas para el tratamiento de pacientes con enfermedad confirmada o, rara vez, como PEP para

exposiciones de muy alto riesgo (por ejemplo, trabajadores de la salud expuestos a Ébolavirus durante la atención al paciente). La vacuna rVSV-EBOV parece tener cierta eficacia como PEP, al menos para atenuar la enfermedad. Un estudio reciente demostró que rVSV-EBOV redujo la probabilidad de muerte en pacientes con EVE en un 44 % cuando se administró dos o menos días antes del inicio de la enfermedad. Aunque lograr atenuar la enfermedad es prometedor, la adopción de vacunas desconocidas puede ser limitada.

Obeldesivir es un profármaco oral que comparte el mismo metabolito activo que remdesivir (un antiviral de amplio espectro con eficacia preclínica contra los filovirus que también se usa para tratar a pacientes con COVID-19) y, por lo tanto, debería tener una actividad antiviral similar. Actualmente se está estudiando la eficacia de obeldesivir en el tratamiento de la COVID-19 (ensayo clínico NCT05715528). Al igual que remdesivir, obeldesivir tiene eficacia *in vitro* contra especies tanto de Ebolavirus como de Marburgvirus. También protegió completamente a los macacos cynomolgus contra un desafío 100% letal con el virus de Sudán cuando se inició un tratamiento de 10 días 24 horas después del desafío. Aunque otras terapias, como los tratamientos con mAb y remdesivir, protegen de manera similar contra la exposición a filovirus, se administran por vía intravenosa, y en esta diferencia radica el valor potencial del obeldesivir.

La administración simplificada de obeldesivir como medicamento oral podría aumentar la adopción de estrategias de rastreo de contactos. Además, como fármaco de molécula pequeña, debería ser mucho menos costoso de producir y estar disponible en mayores cantidades que las terapias con mAb. Estas características podrían permitir la administración sistemática de PEP a todas las personas expuestas al filovirus. Sin embargo, la eficacia en estudios con primates no humanos no garantiza la eficacia en humanos expuestos, por lo que será necesario realizar ensayos clínicos durante futuros brotes. Obeldesivir puede ser una solución para mejorar los esfuerzos de rastreo de contactos y el control de brotes. Al ofrecer tratamiento preventivo a los contactos, las visitas diarias pueden ser una experiencia más positiva centrada en su bienestar, en el seguimiento de la eficacia de la PEP y, por ahora, sólo en los brotes de EVE, en la disposición a pasar al tratamiento con mAb si es necesario. Es demasiado pronto para saber si la PEP con obeldesivir cambiará la relación entre los contactos y los equipos de seguimiento, pero da esperanza.

Hay otras razones para tener esperanzas sobre el potencial del obeldesivir. Podría ser un tratamiento para los sobrevivientes de FVD eliminar el virus de los sitios inmunes privilegiados y así reducir la probabilidad de transmisión sexual, dado que hay razones para creer que remdesivir hace esto. Sin embargo, la llegada de una vacuna y tratamientos eficaces para la EVE no ha provocado el cambio en el control de brotes que se esperaba, al menos no todavía. Quizás el beneficio que pueda proporcionar obeldesivir no sea del todo evidente para las comunidades que experimentan los brotes y, por lo tanto, es posible que las cosas no cambien tanto como se esperaba. Aún así, al abordar las necesidades de las personas con las que los equipos de seguimiento deben permanecer en contacto y ofrecerles alguna esperanza, tal vez obeldesivir demuestre ser lo que se necesitaba para mejorar el control del brote.

ARMAND SPRECHER AND MICHEL VAN HERP. *SCIENCE*, 14 Mar 2024, Vol 383, Issue 6688, pp. 1181-1182.

DOI: [10.1126/science.adg6257](https://doi.org/10.1126/science.adg6257).

BY ROBERT W. CROSS, COURTNEY WOOLSEY, VICTOR C. CHU, ET AL. *Oral administration of obeldesivir protects nonhuman primates against Sudan ebolavirus*. *Science* 383, eadk6176 (2024).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *History of Ebola disease outbreaks*;

www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html.

CDC, *Marburg virus disease outbreaks*; <https://www.cdc.gov/vhf/marburg/outbreaks/chronology.html>.

La industria de pruebas de microbiomas necesita más regulación

Las pruebas carecen de validez analítica y clínica, lo que requiere más supervisión federal para evitar daños al consumidor. Un creciente conjunto de investigaciones ha sugerido el potencial de mejorar la salud humana mediante una mejor comprensión del microbioma humano. Esta investigación ha llevado al surgimiento de una industria global que vende servicios de pruebas de microbioma directo al consumidor (DTC). La regulación de esta industria ha sido generalmente ignorada a pesar de haber dejado una huella en el mercado de estilos de vida, salud y bienestar. Sin embargo, las afirmaciones de las empresas de que tienen la capacidad de detectar microbiomas "anormales" no están respaldadas por investigaciones; los procesos de prueba carecen de validez analítica y los resultados no han demostrado validez clínica. Como resultado, los consumidores pueden verse explotados financieramente o perjudicados por el uso inadecuado de resultados de pruebas que ni ellos ni sus médicos comprenden. Para abordar las preocupaciones sobre tales daños potenciales, los reguladores deberían desarrollar requisitos para que la industria documente y demuestre la coherencia y validez de los métodos y afirmaciones.

DIANE E. HOFFMANN et al. The DTC microbiome testing industry needs more regulation. SCIENCE, 14 Mar 2024, Vol 383, Issue 6688, pp. 1176-1179. DOI: [10.1126/science.adk4271](https://doi.org/10.1126/science.adk4271).



euroespes
health



Genómica

La longitud de los telómeros humanos es específica del extremo de los cromosomas y se conserva en todos los individuos

Los telómeros cortos causan enfermedades relacionadas con la edad y los telómeros largos predisponen al cáncer; sin embargo, los mecanismos que regulan la longitud de los telómeros no están claros. **Kayarash Karimian y colegas** del *Department of Molecular Biology and Genetics, Johns Hopkins University School of Medicine*, en Baltimore, Maryland, USA, desarrollaron un método basado en nanoporos, *Telomere Profiling*, para determinar la longitud de los telómeros con una resolución de casi un solo nucleótido. El mapeo de las lecturas de los telómeros en los extremos de los cromosomas mostró distribuciones de longitud específicas de los extremos de los cromosomas que podrían diferir en más de seis kilobases. La longitud de los telómeros en 147 individuos mostró que ciertos extremos de los cromosomas eran consistentemente más largos o más cortos. Se encontró el mismo orden de clasificación en la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos, lo que sugiere que la longitud de los telómeros se determina en el momento del nacimiento y que las diferencias en la longitud de los telómeros específicas de los extremos de los cromosomas se mantienen a medida que los telómeros se acortan con la edad. *Telomere Profiling* hace que la investigación precisa de la longitud de los telómeros sea ampliamente accesible para los esfuerzos de laboratorio, clínicos y de descubrimiento de fármacos y permitirá una comprensión más profunda de la biología de los telómeros.

KAYARASH KARIMIAN et al. *Human telomere length is chromosome end-specific and conserved across individuals*. *SCIENCE*, 11 Apr 2024, DOI: [10.1126/science.ado0431](https://doi.org/10.1126/science.ado0431).

Causa genética en la preferencia de pareja masculina

Durante millones de años, las desagradables y coloridas mariposas *Heliconius* han revoloteado por los bosques del Neotrópico plagados de enredaderas. Entre regiones geográficas, una sola especie de *Heliconius* puede tener patrones de color de alas sustancialmente diferentes, aunque se asemeja a especies locales no relacionadas. La velocidad con la que evolucionan estos patrones miméticos de color de las alas puede acelerarse si la preferencia de pareja de las mariposas coincide con el patrón de color de las alas adaptado localmente (señal). Se han identificado varios genes implicados en el patrón de color de las alas, pero aún no se han descubierto los genes que subyacen a las preferencias de comportamiento y el grado en que el patrón de color está genéticamente relacionado con la preferencia de pareja en *Heliconius* y en los animales en general. **Rossi et al.** muestran la base genética del comportamiento de preferencia del color de las alas en las mariposas *Heliconius*. Sus hallazgos revelan algunos de los mecanismos por los cuales es más probable que evolucionen las señales y preferencias, al tiempo que descartan hipótesis menos probables.

ADRIANA D. BRISCOE. *A genetic cause of male mate preference*. *SCIENCE*, 21 Mar 2024, Vol 383, Issue 6689, pp. 1290-1291. DOI: [10.1126/science.ado4079](https://doi.org/10.1126/science.ado4079).
M. Rossi et al., *Science* 383, 1368 (2024).

Ingeniería de cromosomas artificiales

Los cromosomas artificiales pueden transportar una gran cantidad de genes diseñados y se han propuesto como una tecnología alternativa para agregar o recodificar información genética en líneas celulares humanas. Los primeros estudios demostraron que cuando se introducían secuencias de centrómeros humanos junto con un gen marcador en líneas celulares, se formaban cromosomas artificiales estables. Sin embargo, los cromosomas artificiales humanos (HAC) formados de esta manera eran a menudo grandes mezclas concatenadas (unidas entre sí) del ADN introducido, lo que reducía su utilidad para la ingeniería genómica de precisión. **Gambogi et al.** describen un método sustancialmente mejorado que da como resultado HAC que son pequeños y estructuralmente bien

definidos. Es probable que el trabajo revitalice los esfuerzos para diseñar cromosomas artificiales tanto en animales como en plantas.

Los cromosomas artificiales en bacterias y levaduras han servido durante mucho tiempo como vehículos que los biólogos sintéticos utilizan para escribir y reescribir genomas. Los sistemas de los mamíferos se han visto limitados por herramientas cromosómicas limitadas. Un cuarto de siglo después de que se desarrollaran los primeros cromosomas artificiales humanos (HAC), Gambogi et al. han desarrollado una solución a la multimerización incontrolada que acompañaba a las versiones anteriores. Su HAC tiene aproximadamente 750 kilobases, mucho más grande que los HAC anteriores y suficiente para albergar la cromatina multidominio en el centrómero necesaria para la herencia a través de divisiones celulares. Junto con metodologías optimizadas de administración celular, estos desarrollos proporcionan los medios para avanzar en la ingeniería cromosómica en mamíferos y muchos otros eucariotas.

Las metodologías de ensamblaje de ADN a gran escala subyacen a logros importantes en cromosomas de levadura en ciernes y procarióticos sintéticos. Mientras que las levaduras en ciernes controlan la herencia cromosómica a través de centrómeros definidos por una secuencia de ADN de aproximadamente 125 pares de bases, los mamíferos y muchos otros eucariotas utilizan centrómeros epigenéticos grandes. Aprovechar la epigenética del centrómero permite la formación de cromosomas artificiales humanos (HAC), pero no es suficiente para evitar la multimerización desenfrenada de la molécula de ADN inicial tras su introducción en las células. Los autores describen un enfoque que forma eficientemente HAC de copia única. Emplea una construcción de ~750 kilobase que es lo suficientemente grande como para albergar los distintos tipos de cromatina presentes en el centrómero interno y externo, obviando la necesidad de multimerizar. La entrega a células de mamíferos se agiliza empleando la fusión de esferoplastos de levadura. Estos avances permiten una ingeniería cromosómica fiel en el contexto de las células metazoarias.

C. Gambogi et al., Efficient formation of single-copy human artificial chromosomes. Science 383, 1344 (2024).

Determinación Sexual

Las algas pardas son eucariotas multicelulares que evolucionan independientemente de los animales y las plantas. Los sexos masculino y femenino en las algas pardas están determinados por la presencia de un cromosoma sexual V (masculino) o U (femenino), pero los genes que determinan la determinación del sexo siguen siendo difíciles de alcanzar. **Luthringer et al.** muestran que un gen de la caja HMG, *MIN*, es el regulador maestro de la determinación del sexo masculino en las algas pardas. Una combinación de extracción del genoma, perfiles de expresión genética y caracterización funcional mediante líneas de delección reveló cambios fenotípicos notables. La eliminación del gen homólogo en las algas marinas (otro grupo de algas pardas) mostró fenotipos similares, lo que indica conservación de la determinación del sexo por *MIN*. Se ha descubierto que los genes de la caja HMG representan factores de determinación del sexo en animales. Estos hallazgos en las algas pardas indican una sorprendente conservación evolutiva mantenida a lo largo de más de mil millones de años de evolución.

La evolución del sexo eucariota y los rasgos relacionados con el sexo ha fascinado a los biólogos durante mucho tiempo. Aunque los procesos centrales como la meiosis y la singamia se conservan en gran medida, los eucariotas muestran una diversidad considerable de sistemas de determinación del sexo, lo que plantea preguntas importantes sobre la dinámica evolutiva de la determinación del sexo. Actualmente sólo se conocen unos pocos genes maestros que determinan el sexo, lo que impide una comprensión más completa de la determinación del sexo en un contexto filogenético amplio. ¿Algunos genes son inherentemente mejores para regular la determinación del sexo? ¿Existe una vía común subyacente a la diferenciación sexual entre los eucariotas? Estas preguntas clave siguen siendo difíciles de alcanzar y requieren un análisis de la determinación del sexo que vaya más allá de los animales y las plantas.

En este estudio, los autores describen el descubrimiento del factor determinante del sexo masculino en las algas pardas, un grupo importante de eucariotas multicelulares complejos que están relacionados lejanamente con animales y plantas. En las algas pardas, los sexos masculino y femenino están determinados durante la fase haploide del ciclo de vida por la presencia de un cromosoma sexual V (masculino) o U (femenino). Utilizaron enfoques de genética clásica e inversa, genómica y biología celular para investigar el papel de un gen candidato V-específico en la determinación del sexo masculino en las algas pardas.

Los autores demuestran que un factor de transcripción HMG-box específico de V, al que denominan MIN (para Male INducer), es el determinante masculino en el modelo de alga parda *Ectocarpus*; su papel en la determinación del sexo se conserva en las algas marinas. Los genes de la caja HMG también participan en la determinación del sexo en los mamíferos therian y en la determinación del tipo de apareamiento en los hongos. Por lo tanto, realizaron una investigación exhaustiva de la historia evolutiva de las proteínas de la caja HMG eucariotas y descubrieron que, a pesar de más de mil millones de años de evolución independiente, los animales y las algas pardas han cooptado de forma independiente la caja HMG para la determinación del sexo masculino. Sin embargo, las algas pardas y los animales presentan diferencias en sus sistemas de determinación del sexo debido a las propiedades específicas de los cromosomas sexuales U y V. La ausencia de MIN en los machos no conduce a la inversión del sexo, lo que demuestra que el cromosoma U es necesario para la feminidad; por lo tanto, femenino no es el estado "predeterminado" en las algas pardas. En consecuencia, la eliminación de MIN en individuos masculinos que portan los cromosomas U y V conduce a la inversión del sexo, lo que refuerza la noción de que el cromosoma U es necesario para el inicio del programa de desarrollo femenino.

Este estudio proporciona el primer análisis de las bases moleculares de la determinación del sexo en organismos multicelulares complejos más allá de los linajes animales y vegetales, agregando un nuevo factor maestro determinante del sexo a la pequeña lista que se conoce actualmente. El factor de transcripción MIN de la caja HMG, similar al SRY en los mamíferos, es necesario para la determinación del sexo masculino en las algas pardas. Este análisis respalda una hipótesis de cooptación independiente: los genes de la caja HMG están involucrados en la determinación del sexo en varios linajes de eucariotas, pero los genes específicos que determinan el sexo han evolucionado de forma independiente. Por lo tanto, la caja HMG ha sido reclutada varias veces para desempeñar un papel en la determinación del sexo en los reinos eucariotas, proporcionando un ejemplo fascinante de evolución convergente en una escala de tiempo de mil millones de años.

Un factor de transcripción HMG-box específico de V, denominado MIN (por Male INducer), es el determinante masculino maestro en las algas pardas, incluidas *Ectocarpus* y el alga *Laminaria digitata*.

En ausencia de un MIN funcional, se producen "esporas" asexuales en lugar de espermatozoides funcionales. La ausencia de MIN no conduce a una inversión sexual completa, lo que demuestra que el cromosoma U es necesario para la feminidad. En consecuencia, la eliminación de MIN en individuos que portan los cromosomas U y V conduce a la inversión del sexo. Una investigación de la historia evolutiva de las proteínas de la caja HMG eucariotas reveló que, a pesar de mil millones de años de evolución independiente, los animales y los feófitos (algas pardas) han cooptado de forma independiente la caja HMG para la determinación del sexo.

RÉMY LUTHRINGER et al. Repeated co-option of HMG-box genes for sex determination in brown algae and animals. *SCIENCE*, 22 Mar 2024, Vol 383, Issue 6689. DOI: [10.1126/science.adk5466](https://doi.org/10.1126/science.adk5466).

Preferencias Sexuales

La selección sexual ha producido diversos rasgos dramáticos en las especies que sirven para atraer parejas, pero la base genética de la preferencia por estos rasgos no se comprende tan bien. **Rossi et al.** estudiaron tres especies de mariposas *Heliconius* que se superponen geográficamente pero que muestran diferencias tanto en la coloración de las alas como en la preferencia de pareja. Identificaron una región genómica asociada con los machos que prefieren patrones de alas rojas que contiene el gen *regucalcina*. El seguimiento experimental demostró que este gen mostraba diferencias de expresión entre las especies que prefieren el rojo y el blanco, y la eliminación del gen alteró el comportamiento de cortejo masculino, proporcionando así evidencia experimental de un gen involucrado en la mediación de la preferencia visual.

Las preferencias visuales son importantes impulsores de la elección de pareja y de la selección sexual, pero se sabe poco sobre cómo evolucionan a nivel genético. En este estudio, los autores aprovecharon la diversidad de patrones de advertencia brillantes que muestran las mariposas *Heliconius*, que también se utilizan durante la elección de pareja. Combinando análisis de comportamiento, genómica de poblaciones y expresión, mostraron que dos especies de *Heliconius* han desarrollado las mismas preferencias por los patrones rojos mediante el intercambio de material genético por hibridación. La expresión neuronal de *regucalcina1* se correlaciona con la preferencia visual entre poblaciones, y la alteración de *regucalcina1* con CRISPR-Cas9 perjudica el cortejo hacia hembras de la misma especie, proporcionando un vínculo directo entre el gen y el comportamiento. Estos resultados respaldan el papel de la hibridación durante la evolución del comportamiento y muestran cómo los comportamientos guiados visualmente que contribuyen a la adaptación y la especiación están codificados dentro del genoma.

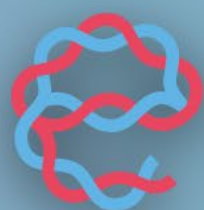
MATTEO ROSSI et al. Adaptive introgression of a visual preference gene. SCIENCE, 21 Mar 2024, Vol 383, Issue 6689, pp. 1368-1373. DOI: 10.1126/science.adj9201.

La belleza del spliceosoma

En los eucariotas, las secuencias de ARN codificantes de proteínas conocidas como exones están interrumpidas por intrones no codificantes en el ARNm precursor. Más del 99% de los intrones (tipo U2) son escindidos por un megacomplejo celular conocido como spliceosoma mayor. Menos del 1% de los intrones (tipo U12) son escindidos por el spliceosoma menor, lo que sigue siendo poco comprendido. **Bai et al.** reconstituyeron un spliceosoma menor humano completamente ensamblado antes de la activación del empalme y determinaron su estructura tridimensional con una resolución casi atómica. El análisis estructural descubrió cómo la pequeña ribonucleoproteína nuclear U11 se une al intrón de tipo U12 mediante el reconocimiento específico de su sitio de empalme 5' y cómo se forma el spliceosoma menor.

El spliceosoma menor, que es responsable del empalme de los intrones de tipo U12, comprende cinco pequeños ARN nucleares (snRNA), de los cuales sólo uno se comparte con el spliceosoma mayor. En este trabajo, se muestra la estructura de microscopía crioelectrónica de 3.3 angstrom del complejo pre-B de spliceosoma menor humano completamente ensamblado. El modelo atómico incluye la ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP) U11, el snRNP U12 y el tri-snRNP U4atac/U6atac.U5. El ARNsn de U11 es reconocido por cinco proteínas específicas de U11 (20K, 25K, 35K, 48K y 59K) y el anillo Sm heptamérico. La mitad 3' del sitio de empalme 5' forma un dúplex con el ARNsn U11; la mitad 5' es reconocida por los ARNsn U11-35K, U11-48K y U11. Dos proteínas, CENATAC y DIM2/TXNL4B, se asocian específicamente con el tri-snRNP menor. Un análisis estructural descubrió cómo dos tri-snRNP conformacionalmente similares se diferencian por los prespliceosomas menor y mayor para el ensamblaje.

RUI BAI et al. Structural basis of U12-type intron engagement by the fully assembled human minor spliceosome. SCIENCE, 14 Mar 2024, Vol 383, Issue 6688, pp. 1245-1252. DOI: 10.1126/science.adn7272



euroespes
health



Farmacogenómica

Farmacogenética del dolor pediátrico y eventos adversos con ibuprofeno y oxicodona

La variación genética individual puede influir en los efectos clínicos de los analgésicos. **Samina Ali y colegas** del Departamento de Pediatría en la Facultad de Medicina y Odontología y en Instituto de Investigación de la Salud de la Mujer y el Niño (WCHRI), en la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá, estudiaron los efectos de los polimorfismos *CYP2C9*, *CYP3A4* y *CYP2D6* sobre la eficacia clínica y la seguridad del ibuprofeno y la oxicodona. En una cohorte pediátrica, el genotipo no alteró el efecto analgésico del ibuprofeno o la oxicodona, sin embargo, la variación del *CYP2C9* influyó en los efectos adversos del ibuprofeno. Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar si las variaciones alélicas afectarían la efectividad clínica y la ocurrencia de eventos adversos (EA). Esta cohorte observacional prospectiva pragmática incluyó a niños de 4 a 16 años que fueron atendidos en un departamento de emergencias pediátricas con una fractura aguda y se les recetó ibuprofeno u oxicodona para el manejo del dolor en el hogar. Se obtuvieron muestras de saliva para el genotipado de variantes alélicas y se realizó un seguimiento telefónico diario durante 3 días. El dolor se midió mediante la Escala de Dolor de Cara-Revisada. Se incluyeron 210 niños (n=140 ibuprofeno y n=70 oxicodona); la edad media fue de 11.1 ($\pm$ DE 3.5) años, el 33.8% eran mujeres. La mediana de reducción del dolor en el día 1 fue similar entre los grupos con ibuprofeno 4 u oxicodona 4. Durante los 3 días, el grupo de oxicodona experimentó más EA que el grupo de ibuprofeno (78.3% frente a 53.2%, $p < 0.001$). Aquellos con un alelo de función reducida *CYP2C9**2 experimentaron menos eventos adversos con ibuprofeno en comparación con aquellos con un alelo de funcionamiento normal *CYP2C9**1 ($P=0.003$). Ni las variantes del *CYP3A4* ni la clasificación del fenotipo del *CYP2D6* afectaron el efecto clínico ni el EA. Aunque el alivio del dolor fue similar, los niños que recibieron oxicodona experimentaron más EA, en general, que los que recibieron ibuprofeno. Para los niños que recibieron ibuprofeno u oxicodona, el alivio del dolor no se vio afectado por las variaciones genéticas en *CYP2C9* o *CYP3A4/CYP2D6*, respectivamente. Para los niños que recibieron ibuprofeno, la presencia de *CYP2C9**2 se asoció con menos eventos adversos.

Las experiencias de dolor pueden ser muy variables entre individuos y un enfoque estandarizado puede no ser suficiente, o incluso seguro, para todos los pacientes. Las diferencias genéticas afectan no solo la percepción y la eficacia del dolor, sino también la probabilidad de experimentar eventos adversos relacionados con el uso de analgésicos. La farmacogenética puede ayudar a explicar estas diferencias y cómo adaptar el tratamiento en consecuencia. Las enzimas del citocromo pueden ser muy variables, con numerosos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que se sabe que afectan la respuesta a la medicación. La variación del polimorfismo de un solo nucleótido puede dar lugar a una variedad de fenotipos metabólicos, con las correspondientes diferencias farmacocinéticas que afectan a la eficacia clínica del fármaco y a la seguridad de cada paciente.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los opioides son 2 de las categorías de analgésicos más utilizadas en el mundo. Los antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno son metabolizados principalmente por el *CYP2C9* a metabolitos inactivos. Los SNPs que afectan a estos genes pueden reducir el aclaramiento de ibuprofeno. La reducción del aclaramiento de ibuprofeno puede dar lugar a niveles séricos más activos del fármaco, lo que puede aumentar la eficacia clínica, pero también puede aumentar el riesgo de eventos adversos. Se sabe que la oxicodona, un opioide oral recetado con frecuencia, es metabolizada principalmente por el *CYP3A4* y el *CYP2D6* en metabolitos de actividad variable. El *CYP3A4* está involucrado en el metabolismo de alrededor del 50% de los medicamentos recetados actualmente y es el principal metabolizador de la oxicodona. El *CYP2D6* metaboliza aproximadamente el 25% de todos los medicamentos utilizados clínicamente y es responsable de la conversión de la oxicodona en su metabolito más activo, oximorfona. Las variantes alélicas del *CYP2D6* conducen a diferentes fenotipos metabólicos relacionados con los opioides, que van desde un metabolismo deficiente hasta un metabolismo ultrarrápido, lo que afecta

el efecto analgésico y el riesgo de toxicidad por opioides para pacientes individuales. La oxicodona no metabolizada es responsable de la mayor parte de su actividad analgésica.

El objetivo de este estudio fue determinar cómo la función metabólica de CYP2C9 o CYP3A4/CYP2D6 afectaría la efectividad clínica o el perfil de seguridad del ibuprofeno u oxicodona, respectivamente. Se planteó la hipótesis de que la reducción de la función del CYP2C9 conduciría a un aumento de la eficacia y a un mayor número de eventos adversos con el ibuprofeno, la reducción del funcionamiento del CYP3A4 daría lugar a un aumento de la eficacia analgésica y un aumento de los acontecimientos adversos, y la reducción de la función del CYP2D6 daría lugar a una reducción de la eficacia y a una disminución de los acontecimientos adversos con la oxicodona.

Ali S, Yukseloglu A, Ross CJ, Rosychuk RJ, Drendel AL, Manaloor R, Johnson DW, Le May S, Carleton B. Effects of pharmacogenetic profiles on pediatric pain relief and adverse events with ibuprofen and oxycodone. Pain Rep. 2023 Oct 17;8(6):e1113. doi: 10.1097/PR9.0000000000001113. PMID: 38027465; PMCID: PMC10659733.

Un panel farmacogenético de 12 genes para prevenir reacciones adversas a medicamentos

El beneficio de las pruebas farmacogenéticas antes de comenzar la terapia farmacológica ha sido bien documentado para varias combinaciones de un solo gen y fármaco. Sin embargo, no se ha evaluado rigurosamente la utilidad clínica de una estrategia de genotipado preventivo utilizando un panel farmacogenético.

Jesse J. Swen, del Departamento de Farmacia Clínica y Toxicología, Centro Médico de la Universidad de Leiden, Leiden, Países Bajos, y colegas de otros países llevaron a cabo un estudio abierto, multicéntrico, controlado, aleatorizado por conglomerados y de implementación cruzada de un panel farmacogenético de 12 genes en 18 hospitales, nueve centros de salud comunitarios y 28 farmacias comunitarias en siete países europeos (Austria, Grecia, Italia, Países Bajos, Eslovenia, España y Reino Unido). Los pacientes de 18 años o más que recibieran una primera prescripción de un fármaco clínicamente recomendado en las directrices del Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandesa (fármaco índice) como parte de la atención de rutina eran elegibles para la inclusión. Los criterios de exclusión incluyeron pruebas genéticas previas para un gen relevante para el fármaco índice, una duración planificada del tratamiento de menos de 7 días consecutivos e insuficiencia renal o hepática grave. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio. Los participantes fueron genotipados para 50 variantes de la línea germinal en 12 genes, y aquellos con una variante procesable (es decir, un resultado de la prueba de interacción fármaco-gen para el que el Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandés [DPWG] recomendó un cambio al tratamiento farmacológico estándar) fueron tratados de acuerdo con las recomendaciones del DPWG. Los pacientes del grupo control recibieron tratamiento estándar. Con el fin de preparar a los médicos para las pruebas farmacogenéticas preventivas, se educó a los equipos locales durante una visita de iniciación al centro y se puso a disposición material educativo en línea. El resultado primario fue la aparición de reacciones adversas a medicamentos clínicamente relevantes dentro del período de seguimiento de 12 semanas. Los análisis fueron independientes de la adherencia de los pacientes a las directrices del DPWG. El análisis primario se realizó mediante un análisis de control de acceso, en el que se compararon los resultados en personas con una interacción fármaco-gen accionable en el grupo de estudio frente al grupo de control, y solo si la diferencia era estadísticamente significativa se realizó un análisis que incluyó a todos los pacientes del estudio. Se compararon los resultados entre el grupo de estudio y el grupo de control, tanto para los pacientes con un resultado de la prueba de interacción fármaco-gen procesable (un resultado para el que el DPWG recomendó un cambio al tratamiento farmacológico estándar) como para todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco índice. El análisis de seguridad incluyó a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de un fármaco del estudio. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03093818 y está cerrado a nuevos participantes.

Entre el 7 de marzo de 2017 y el 30 de junio de 2020, se evaluó la elegibilidad de 41 696 pacientes y 6944 (51.4% mujeres, 48.6 % hombres; 97.7 % de etnia europea, mediterránea o de Oriente Medio autodeclarada) y se les asignó para recibir tratamiento farmacológico guiado por genotipo (n=3342) o atención estándar (n=3602). 99 pacientes (52 [1.6%] del grupo de estudio y 47 [1.3%] del grupo de control) retiraron su consentimiento después de la asignación del grupo. 652 participantes (367 [11.0%] en el grupo de estudio y 285 [7.9%] en el grupo de control) se perdieron durante el seguimiento. En los pacientes con un resultado procesable para el fármaco índice (n=1558), se produjo una reacción adversa clínicamente relevante en 152 (21.0%) de los 725 pacientes del grupo de estudio y en 231 (27.7%) de los 833 pacientes del grupo de control (p=0.0075), mientras que para todos los pacientes, la incidencia fue de 628 (21.5%) de 2923 pacientes en el grupo de estudio y de 934 (28.6%) de 3270 pacientes en el grupo control (p <0.0001).

El tratamiento guiado por genotipos mediante un panel farmacogenético de 12 genes redujo significativamente la incidencia de reacciones adversas a medicamentos clínicamente relevantes y fue factible en diversas organizaciones y entornos de sistemas sanitarios europeos. La implementación a gran escala podría ayudar a que la terapia farmacológica sea cada vez más segura.

Financiación: European Union Horizon 2020.

Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. Lancet (London, England). 2023 Feb;401(10374):347-356. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01841-4. PMID: 36739136.

Impacto de la evidencia genética en el desarrollo de fármacos clínicamente eficaces

El costo del descubrimiento y desarrollo de fármacos depende principalmente del fracaso, y solo alrededor del 10% de los programas clínicos finalmente reciben aprobación. **Eric Vallabh Minikel, Jeffery L. Painter, Coco Chengliang Dong y Matthew R. Nelson** del Centro Stanley de Investigación Psiquiátrica, *Broad Institute*, Cambridge, MA, y de la *Deerfield Management Company LP* y *Genscience LLC*, de Nueva York, estimaron que la evidencia genética humana duplica la tasa de éxito desde el desarrollo clínico hasta la aprobación. En un nuevo estudio aprovecharon el crecimiento de la evidencia genética durante la última década para comprender mejor las características que distinguen el éxito y el fracaso clínico. Estimaron que la probabilidad de éxito de los mecanismos farmacológicos con apoyo genético es 2.6 veces mayor que la de aquellos que no lo tienen. Este éxito relativo varía entre las áreas de terapia y las fases de desarrollo, y mejora a medida que aumenta la confianza en el gen causal, pero en gran medida no se ve afectado por el tamaño del efecto genético, la frecuencia de los alelos menores o el año de descubrimiento. Estos resultados indican que estamos lejos de alcanzar el máximo conocimiento genético que ayude al descubrimiento de objetivos para fármacos más eficaces.

La genética humana es una de las únicas formas de evidencia científica que puede demostrar el papel causal de los genes en las enfermedades humanas. Proporciona una herramienta crucial para identificar y priorizar posibles objetivos farmacológicos, proporcionando información sobre el efecto esperado (o la falta del mismo) del compromiso farmacológico, las relaciones dosis-respuesta y los riesgos de seguridad. No obstante, quedan muchas preguntas sobre la aplicación de la genética humana en el descubrimiento de fármacos. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) de rasgos complejos y comunes, incluidas muchas enfermedades, generalmente identifican variantes de efecto pequeño. Esto contribuyó al escepticismo inicial sobre el valor de los GWAS. Como anécdota, estas variantes pueden indicar objetivos farmacológicos de gran éxito y, sin embargo, el apoyo genético de los GWAS es algo menos predictivo del avance de los objetivos farmacológicos que el apoyo de las enfermedades mendelianas.

Los resultados de este complejo estudio abogan por una inversión continua para ampliar la evidencia similar a GWAS, particularmente para muchas enfermedades complejas con opciones de tratamiento que no logran modificar la enfermedad. Aunque la evidencia genética tiene valor en la mayoría de las áreas terapéuticas, su beneficio es más pronunciado en algunas áreas que en otras. Además, es posible que las áreas de terapia para las cuales la evidencia genética tuvo un menor impacto se hayan centrado más en el manejo de los síntomas. De ser así, predeciríamos que, en el caso de los fármacos destinados a modificar enfermedades, la genética humana debería resultar, en última instancia, muy valiosa en todas las áreas terapéuticas.

Minikel, E.V., Painter, J.L., Dong, C.C. et al. Refining the impact of genetic evidence on clinical success. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07316-0>

Estructura y función del transportador ABCB19 de *Arabidopsis* en la exportación de brasinoesteroides

El transportador ABCB19 ha estado implicado durante mucho tiempo en el transporte de auxinas. **Ying et al.** encontraron un papel alternativo para ABCB19 como transportador de otro grupo hormonal, los brasinoesteroides. Los autores determinaron la estructura de la microscopía crioelectrónica y encontraron una bolsa hidrofóbica donde se pueden unir los brasinoesteroides. También demostraron que los brasinoesteroides desencadenaban la actividad de la ATP hidrolasa ABCB19 y que la mutación de aminoácidos específicos en la proteína ABCB19 interrumpía el transporte de brasinoesteroides. El trabajo desafía la visión centrada en las auxinas de la función ABCB19 y proporciona una explicación de cómo los brasinoesteroides podrían exportarse fuera de las células al lugar de su percepción.

Los brasinoesteroides son fitohormonas esteroides esenciales para el crecimiento y desarrollo de las plantas y para la respuesta al estrés ambiental. La vía de señalización de los brasinoesteroides se ha estudiado bien y se han identificado y caracterizado receptores clave localizados en la membrana, correceptores y factores posteriores. Los brasinoesteroides se sintetizan en el interior de la célula, pero se perciben en el apoplasto mediante su unión a la parte extracelular del complejo receptor localizado en la membrana plasmática, que inicia la vía de señalización. Como moléculas polares, los brasinoesteroides bioactivos podrían no atravesar fácilmente la membrana celular mediante simple difusión. El mecanismo por el cual se exportan los brasinoesteroides sintetizados intracelularmente sigue siendo difícil de alcanzar. Se ha propuesto que el transportador ABCB19 del casete de unión a ATP (ABC) de *Arabidopsis* desempeñe un papel en la distribución y exportación de otra fitohormona clásica, la auxina, pero su especificidad de sustrato espera una investigación exhaustiva.

En este trabajo, se estudian las actividades ATPasa de *Arabidopsis* ABCB19 en presencia de diferentes fitohormonas, incluidas auxinas y brasinoesteroides. A continuación, se determinaron las afinidades de unión entre ABCB19 y brasinoesteroides bioactivos. Se utilizaron ensayos *in vitro* basados en proteoliposomas e *in vivo* basados en protoplastos para evaluar el transporte de brasinoesteroides mediante ABCB19. Se realizaron análisis estructurales para el ABCB19 de tipo salvaje y el mutante inactivo de ATPasa en el estado unido a ATP en ausencia o presencia de brasinoesteroides. Se realizaron análisis genéticos para confirmar el papel de ABCB19 y su homólogo cercano, ABCB1, en la señalización de brasinoesteroides.

La actividad ATPasa de ABCB19 puede ser estimulada por los brasinoesteroides bioactivos de forma dosis dependiente, pero no por las auxinas o los precursores de la biosíntesis de brasinoesteroides. Las afinidades de unión entre ABCB19 y los brasinoesteroides bioactivos están en el rango micromolar, según lo determinado por calorimetría de titulación isotérmica. Los ensayos de transporte basados en proteoliposomas y en protoplastos de *Arabidopsis* demostraron que ABCB19 puede transportar brasinoesteroides. Las estructuras de ABCB19 revelaron una arquitectura típica de los transportadores ABC de tipo IV, que consta de dos dominios transmembrana y dos dominios de unión a nucleótidos. Se identificó un dominio regulador adicional entre los dominios transmembrana y puede desempeñar

un papel inhibitor en la regulación de la actividad ABCB19. La molécula de brasinoesteroide se une a una cavidad intracelular en la región transmembrana de ABCB19 a través de interacciones hidrofóbicas y enlaces de hidrógeno. El doble mutante *abcb1 abcb19* se parecía a los mutantes biosintéticos de brasinoesteroides con una señalización de brasinoesteroide disminuida y era insensible a la aplicación de brasinolida o del precursor biosintético 22-hidroxicampesterol. Por el contrario, las plantas que sobreexpresan ABCB1 o ABCB19 muestran una mayor señalización de brasinoesteroides. Además, la abundancia de ABCB1 y ABCB19 en la membrana plasmática estaba regulada por brasinoesteroides.

Los análisis *in vivo* e *in vitro* muestran colectivamente que el transportador ABCB19 de *Arabidopsis* funciona como un exportador de brasinoesteroides y regula positivamente la señalización de brasinoesteroides junto con ABCB1. Las estructuras determinadas proporcionan información sobre la arquitectura molecular de ABCB19 y cómo reconoce la molécula de brasinoesteroide. Estos resultados proporcionan una base para futuras investigaciones sobre el control de la actividad de transporte de ABCB19 mediante la fosforilación de su dominio regulador y allanan el camino para futuros estudios del transporte de auxinas y brasinoesteroides y su interacción de señalización en plantas.

Los brasinoesteroides se sintetizan en el interior de la célula, probablemente en el retículo endoplásmico, donde se localizan la mayoría de las enzimas biosintéticas. *Arabidopsis* ABCB19 funciona como exportador de brasinoesteroides utilizando la energía de la hidrólisis del ATP. Los brasinoesteroides son percibidos por los receptores BRI1 y BAK1 localizados en la membrana plasmática, que luego activan la señalización descendente. En *Arabidopsis thaliana*, ABCB19 y su homólogo cercano, ABCB1, regulan positivamente las respuestas a los brasinoesteroides.

WEI YING et al. *Structure and function of the Arabidopsis ABC transporter ABCB19 in brassinosteroid export*. SCIENCE, 22 Mar 2024, Vol 383, Issue 6689. DOI: [10.1126/science.adj4591](https://doi.org/10.1126/science.adj4591)

Terapia génica para la degeneración macular neovascular relacionada con la edad mediante administración subretiniana de RGX-314

Las inyecciones frecuentes de factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) reducen el riesgo de pérdida rápida y grave de la visión en pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad (nAMD); sin embargo, debido al tratamiento insuficiente, muchos pacientes pierden la visión con el tiempo. Se necesitan nuevos tratamientos que proporcionen una supresión sostenida de VEGF-A. RGX-314 (actualmente conocido como ABBV-RGX-314) es un vector de virus adenoasociado de serotipo 8 que expresa un fragmento de unión al antígeno anti-VEGF-A, que proporciona potencial para la supresión continua de VEGF-A después de una única inyección subretiniana. **Peter A Campochiaro y colegas** del *The Wilmer Eye Institute, Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine*, en Baltimore, reportaron los resultados sobre la seguridad y eficacia de la inyección subretiniana de RGX-314 en pacientes con nAMD.

Para este estudio abierto, de cohortes múltiples, multicéntrico, de fase 1/2a y de aumento de dosis realizado en ocho centros de EE.UU., inscribieron a participantes con DMAE de edades comprendidas entre 50 y 89 años que habían sido tratados previamente con inyecciones de anti-VEGF en cinco cohortes (con cinco dosis diferentes de RGX-314). Para ser elegibles, los participantes debían tener neovascularización macular secundaria a DMAE con líquido subretiniano o intrarretiniano en el subcampo central, ser pseudofáquicos (después de la extirpación de cataratas) y tener una agudeza visual mejor corregida (MAVC) en el ojo del estudio entre 20/63 y 20/400 para el primer participante de cada cohorte y entre 20/40 y 20/400 para los demás. La inyección subretiniana de RGX-314 fue realizada sin una ampolla previa por un cirujano vitreorretiniano capacitado en un laboratorio húmedo. La cohorte 1 recibió 3 × 10⁹ copias del genoma por ojo, la cohorte 2 recibió 1 × 10¹⁰ y la cohorte 3

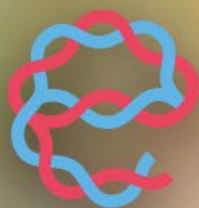
recibió 6×10^{10} . Se administraron dos cohortes de dosis adicionales (cohorte 4: 1.6×10^{11} ; cohorte 5: 2.5×10^{11}). Los participantes fueron atendidos 1 día y 1 semana después de la administración de RGX-314, y luego mensualmente durante 2 años (hasta la semana 106). El resultado primario fue la seguridad de RGX-314 administrado mediante inyección subretiniana hasta la semana 26. Este análisis incluye a los 42 pacientes inscritos en el estudio. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03066258.

Entre el 12 de mayo de 2017 y el 21 de mayo de 2019, evaluaron la elegibilidad de 110 pacientes e inscribieron a 68. 42 participantes demostraron la respuesta anatómica requerida al ranibizumab intravítreo y luego recibieron una única inyección de RGX-314 (rango de dosis 3×10^9 a $2 \times 5 \times 10^{11}$ copias del genoma por ojo) y fueron seguidos durante 2 años. Hubo 20 eventos adversos graves en 13 participantes, de los cuales uno posiblemente estuvo relacionado con RGX-314: cambios pigmentarios en la mácula con reducción severa de la visión 12 meses después de la inyección de RGX-314 en una dosis de 2.5×10^{11} copias del genoma por ojo. Se observaron cambios pigmentarios asintomáticos en la periferia inferior de la retina varios meses después de la inyección subretiniana de RGX-314, más comúnmente en dosis de 6×10^{10} copias del genoma por ojo o más. No hubo respuestas inmunes determinadas clínicamente ni inflamación más allá de lo esperado después de una vitrectomía de rutina. Las dosis de 6×10^{10} copias del genoma o más dieron como resultado concentraciones sostenidas de proteína RGX-314 en el humor acuoso y una BCVA y un espesor central de la retina estables o mejorados con pocas o ninguna inyección suplementaria de anti-VEGF-A en la mayoría de los participantes.

La administración subretiniana de RGX-314 fue generalmente bien tolerada sin respuestas inmunes clínicamente reconocidas. La terapia génica RGX-314 proporciona un enfoque novedoso para la supresión sostenida de VEGF-A en pacientes con nAMD que tiene potencial para controlar la exudación, mantener la visión y reducir la carga del tratamiento después de una sola administración. Financiación: RegenxBio.

Campochiaro PA et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration by subretinal delivery of RGX-314: a phase 1/2a dose-escalation study. Lancet 403, 10436: P1563-1573, APRIL 20, 2024.

DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00310-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00310-6).



euroespes
health



Epigenética

ARN nucleares de vida excepcionalmente larga

El ARN marcado en ratones jóvenes se detecta 2 años después en cerebros de ratones adultos.

El ARN ha recorrido un largo camino desde ser un simple “mensajero” o “traductor” de información genética canónica durante la producción de proteínas. Se ha descubierto una gran cantidad de nuevos tipos de ARN no codificantes, incluidos miles de ARN no codificantes largos (lncRNA), muchos de los cuales no tienen funciones identificadas. A lo largo de esta “revolución del ARN”, se ha pensado que una propiedad del ARN es constante: los ARN son moléculas de vida corta que rotan, a diferencia del ADN, que es mucho más estable. **Zocher et al.** desafiaron ese paradigma al mostrar que el ARN recién sintetizado marcado con 5-etiniluridina (EU) en ratones posnatales tempranos todavía estaba presente en muchas células cerebrales 2 años después. El complejo patrón de cuándo y qué células se marcan sugiere que la EU que se incorpora al ARN en las células progenitoras neurales (NPC) con frecuencia permanece en las neuronas adultas. Esto sugiere que una diversidad de ARN largos y ricos en repeticiones, denominados colectivamente ARN de larga duración (LL-RNA), pueden ser elementos estables en células neurales posmitóticas y quiescentes.

El ADN genómico que reside en los núcleos de las neuronas de los mamíferos puede ser tan antiguo como el propio organismo. La vida útil de los ARN nucleares, que son fundamentales para la arquitectura adecuada de la cromatina y la regulación de la transcripción, no se ha determinado en tejidos adultos. Zocher y colaboradores caracterizaron los ARN nucleares que no se renuevan durante al menos dos años en un subconjunto de células nacidas posnatalmente en el cerebro del ratón. Estos ARN de larga vida se retuvieron de manera estable en los núcleos de una manera específica para el tipo de célula neural y fueron necesarios para el mantenimiento de la heterocromatina. Por tanto, la duración de la vida de las células neurales puede depender tanto de la longevidad molecular del ADN para el almacenamiento de información genética como también de la extrema estabilidad del ARN para la organización funcional de la cromatina.

JEANNE LAWRENCE AND LISA HALL. Exceptionally long-lived nuclear RNAs. RNA labeled in young mice is detected 2 years later in adult mouse brains. SCIENCE, 4 Apr 2024, Vol 384, Issue 6691, pp. 31-32. DOI: 10.1126/science.ado5751.
S. Zocher et al., Science 384, 53 (2024).

Enfoques modernos para la fabricación de oligonucleótidos terapéuticos

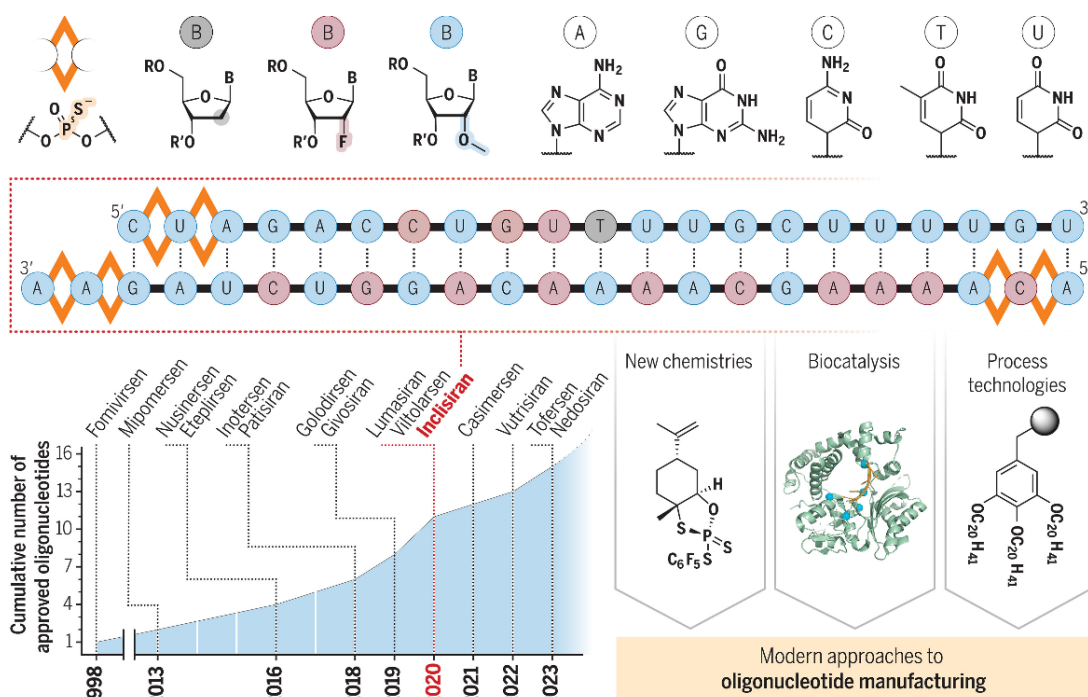
Las terapias con oligonucleótidos están surgiendo como una poderosa plataforma para modular la expresión genética en una variedad de enfermedades y aplicaciones. Sin embargo, su compleja síntesis química, las preocupaciones sobre la estabilidad y la pureza y el costo han limitado su desarrollo y uso. **Obexer y colegas** del Instituto de Biotecnología de Manchester, en Reino Unido, revisaron los avances recientes en la síntesis química y enzimática de oligonucleótidos que prometen transformar el panorama de fabricación y permitir una gama más amplia de aplicaciones terapéuticas.

En los últimos años se ha invertido en oligonucleótidos terapéuticos como una modalidad farmacológica que tiene el potencial de tratar muchas enfermedades, incluidas aquellas que antes se consideraban no farmacológicas. Las terapias aprobadas se limitaron inicialmente al tratamiento de trastornos raros. Sin embargo, la reciente aprobación de inclisiran como tratamiento para reducir el colesterol en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, marca un punto de inflexión en este campo. El creciente número de terapias crea un desafío de fabricación porque los métodos tradicionales de síntesis de oligonucleótidos están limitados por su escalabilidad y sostenibilidad. Los métodos sintéticos suelen utilizar química de fosoramidita en fase sólida que implica pasos iterativos de acoplamiento, protección, oxidación y desprotección para extender las secuencias de nucleótidos. El uso de soportes sólidos restringe la síntesis a lotes de <10 kg de producto oligomérico, y el proceso utiliza volúmenes considerables de acetonitrilo (~1000 kg por kg de oligonucleótido). Debido a las limitaciones de los métodos existentes, las terapias basadas en ARN que están actualmente en el mercado generalmente se administran con una pureza de aproximadamente el 90% y, en el caso de secuencias modificadas con fosforotioato, como mezclas complejas de estereoisómeros.

El rápido progreso en la ingeniería de procesos y la síntesis química y biocatalítica está conduciendo a mejoras en la sostenibilidad, escalabilidad y estereocontrol de la producción de oligonucleótidos. El desarrollo de nuevas tecnologías de separación basadas en nanofiltración de disolventes orgánicos y soportes solubles ha permitido una química de fosforamidita en fase líquida que ofrece mejoras en la escalabilidad del proceso. Los métodos químicos que aprovechan auxiliares quirales o catalizadores quirales han proporcionado acceso a oligonucleótidos estereodefinidos. El reciente desarrollo de una plataforma de síntesis eficiente basada en P(V) permite el acceso a una variedad de estructuras principales de fosfato modificadas y alivia varios desafíos asociados con métodos de P(III) más establecidos. También se están explorando intensamente estrategias biocatalíticas que podrían proporcionar una alternativa más sostenible a los métodos químicos tradicionales.

A pesar del impresionante ritmo de los avances en este campo, se necesitan más innovaciones para transformar la sostenibilidad y viabilidad de la fabricación de oligonucleótidos. Será necesario un enfoque colaborativo entre químicos, biólogos e ingenieros de la industria y el mundo académico para reunir los aspectos beneficiosos de los avances tecnológicos individuales. Por ejemplo, existen oportunidades para combinar nuevas químicas basadas en P(V) con soportes solubles y tecnologías de filtración por membrana para mejorar la escalabilidad del proceso y facilitar el aislamiento del producto. Para que los enfoques biocatalíticos alcancen su gran potencial, las enzimas deben diseñarse de manera que puedan operar eficientemente en una amplia gama de sustratos modificados en condiciones viables para el proceso. La fabricación de oligonucleótidos a gran escala también requerirá una cadena de suministro segura y de bajo costo para los componentes básicos necesarios, y se necesitan métodos eficientes y escalables para producir monómeros de nucleótidos. En última instancia, para que los oligonucleótidos alcancen su enorme potencial terapéutico, se necesita una cartera integrada de métodos sintéticos y tecnologías de fabricación para garantizar que estemos bien equipados para ofrecer la amplia variedad de productos de oligonucleótidos complejos que están progresando a través de la línea farmacéutica.

Los oligonucleótidos terapéuticos son una potente modalidad farmacológica con potencial para tratar muchas enfermedades. El número cada vez mayor de terapias que han sido aprobadas y que se encuentran en ensayos clínicos avanzados impondrá exigencias sin precedentes a nuestra capacidad para fabricar oligonucleótidos a escala.



La creciente demanda de grandes volúmenes de productos de oligonucleótidos complejos, como el pequeño ARN de interferencia (ARNip) incisiran (resaltado en rojo), ha dado lugar a avances recientes en la síntesis y las tecnologías de fabricación de oligonucleótidos químicos y biocatalíticos. Las estructuras en la parte superior muestran las modificaciones de ARN no canónicas (mostradas en naranja, gris, rojo y azul) y las nucleobases presentes en incisiran.

R. OBEXER et al. Modern approaches to therapeutic oligonucleotide manufacturing. SCIENCE, 12 Apr 2024, Vol 384, Issue 6692, DOI: 10.1126/science.adl4015.



eurospes
health



Seminario

Optimizar la Eficacia Terapéutica y Minimizar las Reacciones Adversas a Fármacos (I)

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Abstract

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) son un importante problema de salud en todo el mundo. Existen múltiples causas de RAMs, algunas de las cuales se pueden prevenir. La farmacogenómica es responsable del ≈80% de las respuestas a fármacos, en términos de eficacia y seguridad. Más de 400 genes son clínicamente relevantes en el metabolismo de los fármacos, y ≈200 farmagenes están asociados a RAMs. La condición de metabolizador normal en la población caucásica es inferior al 20%. Alrededor del 60% de los pacientes están expuestos a posibles reacciones adversas cuando los fármacos son prescritos por ensayo y error. Las agencias reguladoras deben hacer una recomendación firme a la industria farmacéutica para la introducción de la farmacogenómica en el desarrollo de fármacos y la información farmacogenómica en las etiquetas de los medicamentos con advertencias específicas para la población de riesgo. Los programas educativos son fundamentales para que los prescriptores de medicamentos se familiaricen con los tratamientos personalizados basados en la información farmacogenética individual. Las pruebas farmacogenéticas deben introducirse gradualmente en la práctica médica. Las RAMs pueden reducirse no solo mediante el cumplimiento de las pautas de prescripción, el seguimiento adecuado y la revisión periódica de la medicación, sino también mediante la implementación de procedimientos farmacogenómicos en el entorno clínico diario. La introducción de la farmacogenómica como procedimiento clínico rutinario reduciría el gasto farmacéutico en más de un 30% y los efectos adversos en un 50-60%.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) son una preocupación importante en el desarrollo de fármacos y en la práctica clínica diaria, representando una de las causas más comunes de muerte en las sociedades occidentales. Según la base de datos PubMed, se han publicado 140 879 artículos sobre RAMs y 280 473 sobre interacciones farmacológicas (DDI) en el período 1945-2018. Las reacciones adversas pueden surgir como resultado de una prescripción inadecuada, la toxicidad inherente a la química del fármaco, la vulnerabilidad específica de las células, las anomalías relacionadas con la edad y el sexo en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos (ADME) y las interacciones entre fármacos en terapias combinadas o cuando un paciente es tratado con diferentes fármacos para trastornos concomitantes. Esto es particularmente importante en enfermedades crónicas que requieren tratamientos a largo plazo y en ancianos que, en más del 50% de los casos, están expuestos diariamente a varios medicamentos. Ejemplos típicos de RAMs en la población anciana son: (i) caídas asociadas a benzodiazepinas, neurolépticos, antidepresivos y antihipertensivos; (ii) polifarmacia asociada a delirio y exceso de mortalidad; (iii) sobreinfecciones por *Clostridium difficile* asociadas al uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro; (iv) antipsicóticos asociados a un mayor riesgo de ictus en pacientes con demencia; (v) crisis hipertensivas, hemorragias y problemas cerebrovasculares asociados a antiinflamatorios no esteroideos, y muchas otras RAMs reportadas en la literatura internacional. Las interacciones farmacológicas (DDI: *Drug-Drug Interactions*) son muy frecuentes (>20%) en los ensayos clínicos oncológicos, el 10% de los cuales son clínicamente relevantes. Más del 30% de los pacientes generales y el 67% de los pacientes de cuidados intensivos experimentan DDIs durante su estancia hospitalaria.

Para paliar las RAMs prevenibles, durante las últimas dos décadas se ha desarrollado un número creciente de recursos de información sobre medicamentos, diseñados específicamente para analizar las interacciones farmacológicas y para ayudar a los médicos a tomar decisiones para prescribir medicamentos adecuadamente. Sin embargo, son pocos los recursos que incorporan la farmacogenómica como herramienta práctica de uso clínico.

Los rápidos avances en farmacogenómica han mejorado la comprensión de las RAMs, acompañadas de una prescripción más precisa y una reducción de los costes innecesarios para paliar los efectos secundarios. Más de 1500 artículos (1964-2018) ilustran la influencia de la farmacogenómica en la manifestación clínica de las RAMs. La farmacogenómica representa más del 80% de la variabilidad en la eficacia y seguridad de los fármacos, y aproximadamente el 30-40% de la variabilidad funcional en 146 fármacos clínicamente relevantes se atribuye a variantes raras. Más de 400 genes son relevantes en la eficacia y seguridad de los fármacos, y más de 240 fármacos están asociados a RAMs.

Tanto la resistencia como la toxicidad de los medicamentos están estrechamente asociadas con disfunciones potencialmente identificables en el aparato farmacoepigénético. El procesamiento eficiente de cualquier agente xenobiótico está bajo el estricto control de una serie de enzimas y proteínas codificadas por genes específicos (es decir, genes patogénicos, mecanísticos, metabólicos, transportadores, pleiotrópicos) cuya regulación y expresión depende de la maquinaria epigenética (metilación del ADN, remodelación de la cromatina/modificaciones de histonas, regulación de miARN). Las anomalías estructurales y/o funcionales en este mecanismo redundante, promiscuo y pleiotrópico son responsables del procesamiento anormal de los fármacos y de la aparición de RAMs. Existe una enorme variabilidad mundial de SNPs en la distribución y frecuencia de los genes críticos implicados en el metabolismo de fármacos (ADME). Solo en términos de genes relacionados con el metabolismo de fármacos de la familia del citocromo P450, es probable que menos del 10-20% de la población albergue un genotipo poligénico asociado con la condición de metabolizador normal. Esto indica que, por ensayo y error, descuidando los antecedentes farmacogenómicos de un paciente, la posibilidad de una prescripción inadecuada es superior al 60-80%, con la consiguiente alta probabilidad de inducir efectos no deseados en más del 30-40% de los casos.

La prescripción inadecuada puede reducirse no solo mediante el cumplimiento de las guías de prescripción, el seguimiento adecuado y la revisión periódica de la medicación, sino también mediante la implementación urgente de procedimientos farmacogenéticos en el entorno clínico. Dada la heterogeneidad dentro de la población mundial (o de las diferentes comunidades étnicas dentro de un mismo país), proporcionar tratamientos personalizados es fundamental para prevenir las RAMs.

Dado que los trastornos cardiovasculares, el cáncer y los trastornos del sistema nervioso central (SNC) representan más del 80% de la morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, con un 15-20% de los costes directos relacionados con el tratamiento farmacológico (<30-40% de la relación coste-efectividad; >50% de las RAMs), es razonable suponer que la incorporación de pruebas farmacogenómicas antes del tratamiento sería de gran beneficio en términos de costes, calidad de vida y optimización de los recursos terapéuticos.

Principales componentes de la maquinaria farmacogenómica

La maquinaria farmacogenómica está integrada por una serie de genes que codifican enzimas y proteínas que son determinantes para la orientación y el procesamiento de fármacos, así como componentes críticos de la maquinaria epigenética responsable de la regulación de la expresión génica. Los genes implicados en la respuesta farmacogenómica a los fármacos se dividen en cinco categorías principales: (i) Genes Patogénicos: genes asociados a la patogénesis de la enfermedad; (ii) Genes Mecanísticos: genes asociados al mecanismo de acción de los fármacos (enzimas, receptores, transmisores, mensajeros); (iii) Genes Metabólicos: genes asociados con el metabolismo de fármacos: (a) enzimas de reacción de fase I: Alcohol Deshidrogenasas (ADH1-7), Aldehído Deshidrogenasas

(ALDH1-9), Aldo-ceto reductasas (AKR1A-D), Amino Oxidasas (MAOA, MAOB, SMOX), Carbonil Reductasas (CBR1-4), Citidina desaminasa (CDA), Familia del Citocromo P450 (CYP1-51, POR, TBXAS1), Citocromo b5 Reductasa (CYB5R3), Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPYD), Esterasas (AADAC, CEL, CES1, CES1P1, CES2, CES3, CES5A, ESD, GZMA, GZMB, PON1, PON2, PON3, UCHL1, UCHL3), epoxidasas (EPHX1-2), monooxigenasas que contienen flavina (FMO1-6), glutatión reductasa/peroxidasas (GPX1-7, GSR), deshidrogenasas/reductasas de cadena corta (DHRS1-13, DHRSX, HSD11B1, HSD17B10, HSD17B11, HSD17B14), superóxido dismutasa (SOD1-2) y xantina deshidrogenasa (XDH); y (b): enzimas de reacción de fase II: Aminoácido Transferasas (AGXT, BAAT, CCBL1), Deshidrogenasas (NQO1-2, XDH), Esterasas (CES1-5), Glucuronosil Transferasas (UGT1-8), Glutatión Transferasas (GSTA1-5, GSTK1, GSTM1-5, GSTO1-2, GSTP1, GSTT1-2, GSTT1-2, GSTP1, GSTT1-2, GSTP1-2, GST1-2, GST, GST, GST, GST1-5, GST, GST1-2, GST1-2, GST, GST1-2, GST, GST, GST1-2, GST, GST, tz1, GSTCD, MGST1-3, PTGES), metiltransferasas (AS3MT, ASMT, COMT, GNMT, GAMT, HNMT, INMT, NNMT, PNMT, TPMT), N-Acetiltransferasas (ACSL1-4, ACSM1, ACSM2B, ACSM3, AANAT, GLYAT, NAA20, NAT1-2, SAT1), tioltransferasa (GLRX), y sulfotransferasas (CHST2-13, GAL3ST1, SULT1A1-3, SULT1B1, SULT1C1-4, SULT1E1, SULT2A1, SULT2B1, SULT4A1, SULT6B1, CHST1); (iv) genes asociados a transportadores de fármacos: (a) ATPasa (subfamilia de tipo P)(41 miembros), tipo V (subunidad Vacuolar H⁺-ATPasa) (23 miembros), ATPasa (subfamilia de tipo F) (16 miembros); (b) transportadores de casetes de unión a ATP (subfamilia A) (ABC1) (12 miembros), subfamilia B (MDR/TAP) (10 miembros), subfamilia C (CFTR/MRP) (13 miembros), subfamilia D (ALD) (4 miembros), subfamilia E (OABP) (1 miembro), subfamilia F (GCN20) (3 miembros), subfamilia G (WHITE) (5 miembros); (c) Portadores de solutos (familia de transportadores de aminoácidos neutros y glutamato de alta afinidad (SLC1) (7 miembros), familia de transportadores GLUT facilitadores (SLC2) (14 miembros), subunidades pesadas de los transportadores de aminoácidos heteroméricos (SLC3) (2 miembros), familia de transportadores de bicarbonato (SLC4) (10 miembros), familia de cotransportadores de glucosa y sodio (SLC5) (12 miembros), familia de transportadores de neurotransmisores dependientes de sodio y cloruro (SLC6) (19 miembros), familia de transportadores de aminoácidos catiónicos/asociados a glicoproteínas (SLC7) (13 miembros), familia de intercambiadores de Na⁺/Ca²⁺ (SLC8) (4 miembros), familia de intercambiadores de Na⁺/H⁺ (SLC9) (12 miembros), familia de cotransportadores de sales biliares de sodio (SLC10) (7 miembros), familia de transportadores de iones metálicos acoplados a protones (SLC11) (2 miembros), familia de cotransportadores de Cl acoplados a cationes electroneutros (SLC12) (9 miembros), familia de cotransportadores de Na⁺ sulfato/carboxilato humanos (SLC13) (5 miembros), familia de transportadores de urea (SLC14) (2 miembros), familia de cotransportadores de oligopéptidos de protones (SLC15) (4 miembros), familia de transportadores de monocarboxilato (SLC16) (14 miembros), familia de transportadores de glutamato vesicular (SLC17) (9 miembros), familia de transportadores de aminos vesiculares (SLC18) (4 miembros), familia de transportadores de folato/tiamina (SLC19) (3 miembros), familia de cotransportadores de sodio-fosfato tipo III (SCL20) (2 miembros), Familia de transportadores de aniones orgánicos (SLCO/SLC21) (11 miembros), familia de transportadores orgánicos de cationes/aniones/zwitterion (SLC22) (22 miembros), familia de transportadores de ácido ascórbico dependientes de Na⁺ (SLC23) (3 miembros), familia de intercambiadores Na⁺/Ca²⁺-K⁺ (SLC24) (5 miembros), familia de transportadores mitocondriales (SLC25) (53 miembros), familia de intercambiadores aniónicos multifuncionales (SLC26) (11 miembros), familia de transportadores de ácidos grasos (SLC27) (6 miembros), familia de transportadores de nucleósidos acoplados a Na⁺ (SLC28) (3 miembros), familia de transportadores de nucleósidos facilitadores (SLC29) (4 miembros), familia de eflujo de zinc (SLC30) (10 miembros), familia de transportadores de cobre (SLC31) (2 miembros), familia de transportadores de aminoácidos inhibidores vesiculares (SLC32) (1 miembro), familia de transportadores de acetil-CoA (SLC33) (1 miembro), familia de cotransportadores de sodio-fosfato tipo II (SLC34) (3 miembros), familia de transportadores de nucleósidos-azúcares (SLC35) (30 miembros), familia de transportadores de aminoácidos acoplados a protones (SLC36) (4 miembros), familia de transportadores de glicerol-3-fosfato (SLC37) (4 miembros), familia de transportadores de aminoácidos neutros acoplados a sodio de los sistemas A y N (SLC38) (11 miembros), familia de transportadores de iones metálicos (SLC39) (14 miembros), familia de transportadores de iones basolaterales (SLC40) (1 miembro), familia de

transportadores de magnesio tipo MgtE (SLC41) (3 miembros), familia de transportadores de amonio Rh (SLC42) (3 miembros), familia de transportadores de aminoácidos similares a L del sistema independiente de Na⁺ (SLC43) (3 miembros), familia de transportadores similares a colina (SLC44) (5 miembros), familia de transportadores de azúcar putativos (SLC45) (4 miembros), familia de transportadores de folato (SLC46) (3 miembros), familia de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) (SLC47) (2 miembros), familia de transportadores hemo (SLC48) (1 miembro), familia de transportadores relacionados con FLVCR (SLC49) (2 miembros), transportadores de eflujo de azúcar (SLC50) (2 miembros), transportadores de moléculas derivadas de esteroides (SLC51) (2 miembros), familia de transportadores de riboflavina (RFVT/SLC52) (3 miembros) y transportadores varios (acuaporinas, proteína principal de la bóveda, metalotioneínas); y (v) genes pleiotrópicos implicados en cascadas multifacéticas y reacciones metabólicas.

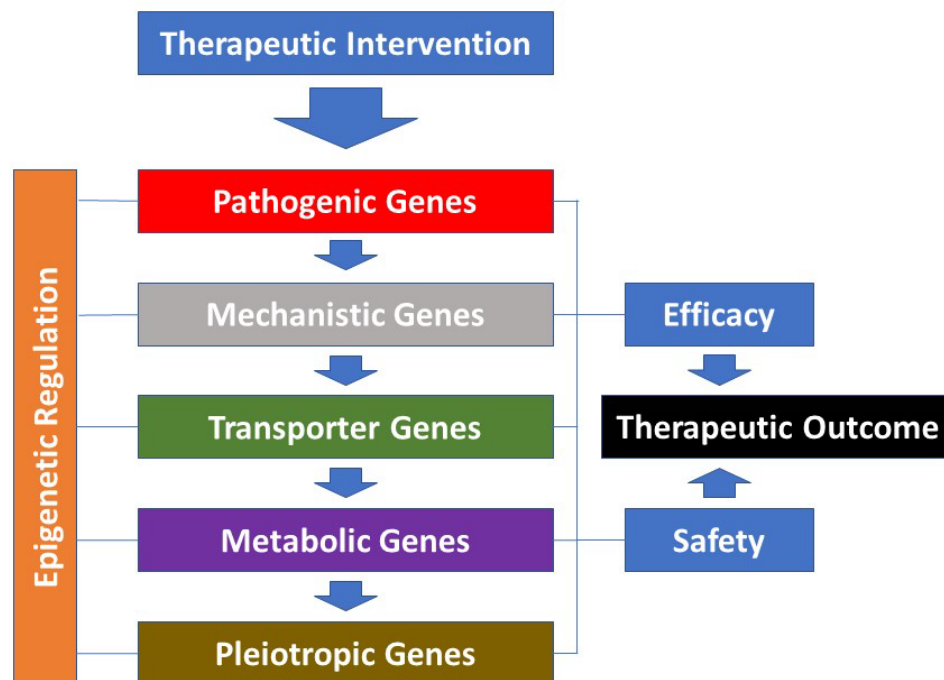


Fig 1. Aparato Farmacogenómico

Genes patogénicos

Los genes patogénicos son aquellos cuya disfunción es directamente responsable del fenotipo de una enfermedad en particular. Más de 3.000 genes están asociados con trastornos específicos. Además, se pueden distinguir diferentes categorías de genes patógenos asociados a la farmacoepigenética: (i) genes que codifican componentes de la maquinaria epigenética con mutaciones que causan un trastorno mendeliano epigenético; (ii) genes mutantes con expresión anormal que conducen a eventos patógenos específicos; y (iii) una combinación de ambos tipos de genes defectuosos: defectos genómicos en un entorno epigenético anormal. Estos genes y sus productos son dianas fundamentales para un tratamiento eficaz y para biomarcadores de diagnóstico y pronóstico.

Genes mecanísticos

Los genes mecanísticos codifican receptores y sus respectivas subunidades, sintetizando y catalizando enzimas, y mensajeros implicados en el mecanismo de acción de un fármaco en particular. En el caso de los fármacos epigenéticos, los genes mecanicistas son aquellos que codifican componentes de la maquinaria epigenética: (i) ADN metiltransferasas (DNMTs) (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B), que son dianas de análogos de nucleósidos, moléculas pequeñas y productos naturales

con actividad inhibidora de la ADN metiltransferasa; (ii) las ADN desmetilasas (la familia TET, la familia AID/APOBEC y la familia de las glicosilasas BER (reparación por escisión de bases)); (iii) histona-desacetilasas, diana de los inhibidores de HDAC (ácidos grasos de cadena corta, ácidos hidroxámicos, péptidos cíclicos, benzamidas, cetonas, moduladores de sirtuinas); (vi) histona-acetiltransferasas, (v) histona- metiltransferasas (lisina y arginina metiltransferasa), (vi) histona-demetilatasas, (vi) proteínas asociadas a la cromatina (complejos de remodelación de la cromatina dependientes de ATP): la familia SWI/SNF (conmutación defectuosa/sacarosa no fermentante), la familia ISWI (SWI de imitación), la familia CHD (cromodominio, helicasa, unión al ADN) y la familia INO (inositol que requiere 80), y proteínas asociadas (DOT1L, EZH2, G9A, PRMTs), (vii) bromodominios, (viii) cromodominios, y (ix) otros componentes de la maquinaria epigenética.

Genes metabólicos

Los genes metabólicos juegan un papel esencial en la biotransformación de fármacos, y los cambios epigenéticos en los genes metabólicos contribuyen a las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos. Los genes asociados con el metabolismo de los fármacos incluyen genes que codifican enzimas de reacción de fase I-II. Las enzimas metabolizadoras de fármacos (EMD) presentan una espectacular variabilidad inter e intraindividual en su expresión y actividad, en parte debido a la metilación del ADN. Se observó una metilación del ADN altamente variable en 37 genes DME, 7 de los cuales mostraron correlaciones inversas significativas entre la metilación del ADN y la expresión del ARNm. Algunos DME pueden actuar como supresores de tumores o como ama de llaves en función de sus características únicas de metilación del ADN.

La variabilidad interétnica es un tema importante en farmacoepigénica. Chu y Yang realizaron el primer estudio sistemático para examinar el efecto de diferenciación poblacional de la metilación del ADN en la respuesta al tratamiento y la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en múltiples tipos de tejidos y tipos de cáncer. Los autores analizaron todos los datos de metiloma y transcriptoma de tejidos tumorales primarios de cuatro tipos de cáncer (mama, colon, cabeza y cuello y cuerpo uterino) y líneas celulares linfoblastoides de poblaciones de ascendencia africana y europea. Los sitios de CpG asociados a la etnia exhibieron patrones de metilación similares en las dos poblaciones estudiadas, pero los patrones difirieron entre los tejidos tumorales y las líneas celulares linfoblastoides. Es posible que los sitios de CpG asociados a la etnia hayan desencadenado la expresión génica, influido en la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, y hayan mostrado patrones específicos de metilación y regulación génica específicos del tumor.

Los CYPs son una fuente importante de variabilidad en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos. Las formas más expresadas en el hígado son los CYP 3A4, 2C9, 2C8, 2E1 y 1A2, mientras que los CYP 2A6, 2D6, 2B6, 2C19 y 3A5 son menos abundantes y los CYP 2J2, 1A1 y 1B1 se expresan principalmente extrahepáticamente. La expresión de cada CYP está influenciada por (i) polimorfismos genéticos, (ii) etnia, (iii) inducción por xenobióticos, (iv) regulación por factores endógenos, (v) estados de salud/enfermedad, (vi) edad, (vii) sexo, (viii) nutrición y (ix) regulación epigenética. Los polimorfismos genéticos multialélicos definen la función del CYP y los fenotipos farmacogenéticos (metabolizadores normales, intermedios, pobres y ultrarrápidos).

Los CYPs implicados en el metabolismo de fármacos comunes son el CYP2D6, el CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4/5. Más del 70% de la población caucásica es deficiente metabolizadora para el grupo trigénico CYP2D6/2C19/2C9; y para el grupo tetragénico CYP2D6/2C19/2C9/3A4, más del 80% de los sujetos exhiben un genofenotipo metabolizador deficiente. Estos cuatro genes CYP codifican enzimas responsables del metabolismo del 60-80% de los fármacos de uso actual, mostrando diferencias ontogénicas, de edad, de sexo, circadianas y étnicas.

El gen CYP2D6 codifica una monooxigenasa de 55.73 kDa (497 aa) que metaboliza los antiarrítmicos (esparteína y propafenona), amitriptilina y debrisoquina, cataliza la desmetilación de la 7-etoxi-

cumarina y está implicada en la transferencia de electrones, la desintoxicación y el metabolismo oxidativo de fármacos y xenobióticos. Se han identificado al menos 141 variantes alélicas, 10 de las cuales son clínicamente relevantes (-100C>T, -1023C>T, -1659G>A, -1707delT, -1846G>A, -2549delA, -2613-2615delAGA, -2850C>T, -2988G>A, -3183G>A). Los genotipos más frecuentes en la población caucásica son CYP2D6*1/*1, *1/*3, *1/*4, *1/*5, *1/*6, *1/*41, *3/*3, *3/*4, *3/*6, *4/*4, *4/*5, *4/*6, *4/*41, *5/*5, *5/*6, *41/*41, *1/*1xN, *3/*1xN, *4/*1xN, *5/*1xN y *41/*1xN, correspondientes a las siguientes variantes alélicas: 2D6*1 (tipo salvaje), 2D6*3 (rs35742686), 2D6*4 (rs3892097), 2D6*5 (eliminación), 2D6*6 (rs5030655), 2D6*41 (rs28371725), 2D6*1xN (duplicación). Estos genotipos confieren la condición de metabolizador normal o extensivo (NM) (*1 / *1, *3 / *1xN, *4 / 1xN, *5 / *1xN (58.17%), metabolizador intermedio (IM) (*1 / *3, *1 / *4, *1 / *5, *1 / *6, *1 / *41, (3 / *6), metabolizador deficiente (PM) (*3 / *3, *3 / *4, *4 / *4, *4 / *5 / *6, *4 / *41 / *41 (4.88%) y metabolizador ultrarrápido (UM) (UM) (*1 / *1xN) (5.29%) en la población caucásica. En la población ibérica (N=3175; 1650 hembras; 1525 machos)(Fig. 2), existen diferencias significativas relacionadas con el sexo en los genotipos CYP2D6*4/*41 (p<0,04), *5/*5 (p<0,05), *5/*6 (p<0,03), *41/*41 (p<0,05) y *1/*1xN (p<0,05). El número de CYP2D6-UM es mayor en los hombres (6.16%) que en las mujeres (4.48%)(p<0,05)(Fig. 2).

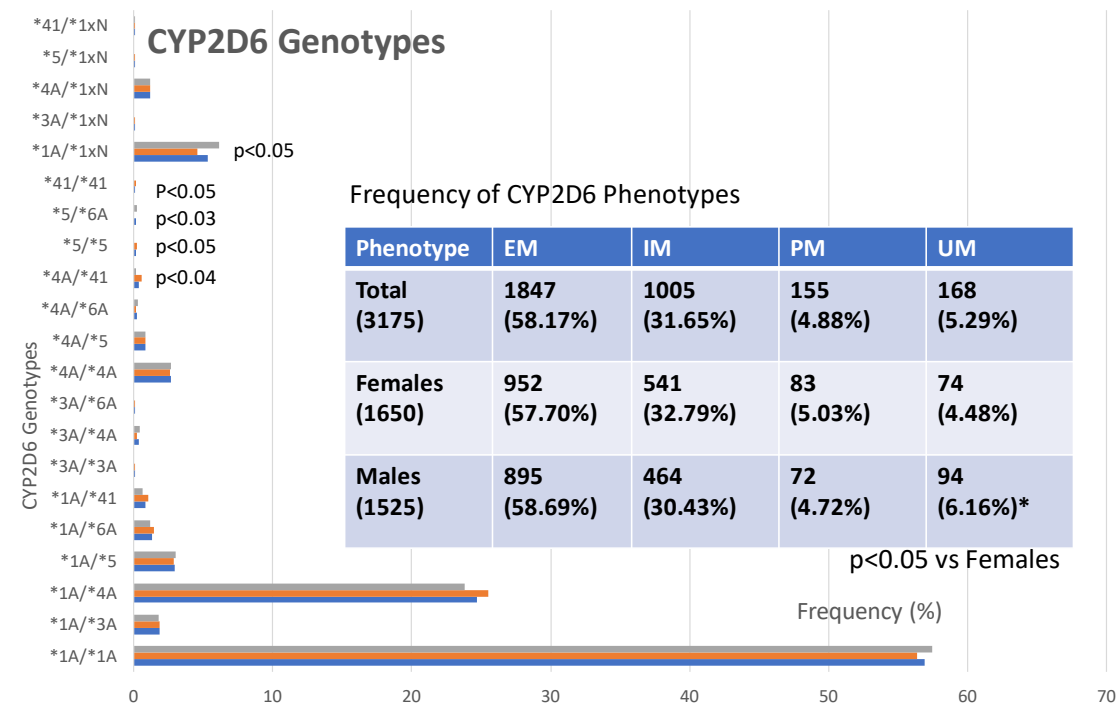


Fig. 2. Distribución y frecuencia de Geno-Fenotipos CYP2D6 en la población Ibérica.
Fuente: Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. *The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.

La distribución y frecuencia de los PMs muestran una gran variabilidad étnica y geográfica. Los PMs representan el 7.86% en los europeos, el 7.27% en los polinesios, el 6.73% en los africanos, el 2.89% en los estadounidenses, el 2.09% en los asiáticos, el 0.94% en los orientales y el 2.27% en las poblaciones de Oriente Medio. Solo el 1% de la población turca es CYP2D6-PM (>4% en España; >10% en África)(Fig. 1).

Las variantes del CYP2D6 se asocian con 217 enfermedades, y 995 fármacos están relacionados con el CYP2D6 (218 sustratos mayores, 174 sustratos menores, 75 inhibidores fuertes, 183 inhibidores moderados, 32 inhibidores débiles y 18 inductores).

El gen CYP2C9 codifica una monooxigenasa microsomal de 55.65 kDa (490 aa) que oxida una variedad de compuestos estructuralmente no relacionados, incluidos esteroides y ácidos grasos, hidroxila muchos xenobióticos (fenitoína, S-warfarina y tolbutamida) y está involucrado en una vía de transporte de electrones dependiente de NADPH. Se han identificado más de 480 variantes alélicas. Los alelos más relevantes son 2C9*1 (tipo salvaje), 2C9*2 (rs1799853), 2C9*3 (rs1057910) y 2C9*5 (rs28371686). Los principales genotipos del CYP2C9 en la población caucásica son CYP2C9*1/*1 (61.08%), *1/*2-IM (23.77%), *1/*3-IM (10.43%), *2/*2-PM (2.37%), *2/*3-PM (1.80%) y *3/*3-PM (0.55%). La frecuencia de los fenotipos CYP2C9 es de 61.08% EM, 34.20% IM y 4.72% PM, sin diferencias relacionadas con el sexo entre hembras y machos ni en genotipos ni fenotipos. De acuerdo con la *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*, las variantes del CYP2C9 se asocian con 264 enfermedades, y 710 fármacos están relacionados con el CYP2C9 (180 sustratos principales, 141 sustratos menores, 105 inhibidores fuertes, 183 inhibidores moderados, 95 inhibidores débiles y 49 inductores).

El gen CYP2C19 codifica una monooxigenasa de 55.93 kDa (490 aa) que hidroxila la mefenitoína y muchos otros xenobióticos (omeprazol). Este gen exhibe 541 variantes alélicas. Los alelos importantes son CYP2C19*1 (tipo salvaje), 2C19*2 (rs4244285) y 2C19*17 (rs12248560). En la población caucásica, los genotipos más prevalentes son los siguientes: CYP2C19*1/*1-EM (69.63%), *1/*2-IM (23.68%), *2/*2-PM (1.44%), *1/*17-UM (4.13%), *2/*17*-EM (0.67%) y *17/*17-UM (0.45%). La frecuencia de los fenotipos principales es de 70.27% EM, 23.77% IM, 1.41% PM y 4.45% UM, sin diferencias significativas entre mujeres y hombres. Las variantes CYP2C19 se asocian con 230 enfermedades y 588 fármacos están relacionados con CYP2C19 (150 sustratos principales, 139 sustratos menores, 70 inhibidores fuertes, 131 inhibidores moderados, 132 inhibidores débiles y 26 inductores).

Otro gen CYP importante con relevancia clínica es el gen CYP3A4/5 localizado en 7q21.1 que codifica una monooxigenasa de 57.34 kDa (503 aa) que cataliza el metabolismo de diversas sustancias químicas exógenas y endógenas. El CYP3A4 humano es la enzima hepática e intestinal de fase I más abundante que metaboliza aproximadamente el 50% de los fármacos comercializados. Se han identificado 347 variantes alélicas para el gen CYP3A4. Los principales genotipos del CYP3A5 son CYP3A*1/*1-RM (metabolizador rápido) (1.32%), *1/*3-IM (15.69%) y *3/*3-EM (82.99%), sin diferencias relacionadas con el sexo. Un alelo de pérdida de función (CYP3A4*20) está presente en el 1.2-3.8% de la población española (efecto fundador).

Las variantes del CYP3A4/5 se han asociado con 447 enfermedades, y se han identificado varios fármacos importantes (>1950) como sustratos (908 sustratos principales, 144 sustratos menores), inhibidores (143 inhibidores fuertes, 443 moderados y 127 débiles) o inductores (250 fármacos). La capacidad de los fármacos para actuar como inductores, inhibidores o sustratos del CYP3A es predictiva de si la administración simultánea de estos compuestos con un sustrato conocido del CYP3A podría conducir a una alteración de la disposición, la eficacia o la toxicidad del fármaco. Los sustratos de CYP3A4 se superponen considerablemente con los de ABCB1. Hasta la fecha, los inhibidores del CYP3A4 clínicamente importantes identificados incluyen principalmente antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina y eritromicina), agentes antirretrovirales (p. ej., ritonavir y delavirdina), antidepresivos (p. ej., fluoxetina y fluvoxamina), bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., verapamilo y diltiazem), esteroides y sus moduladores (p. ej., gestodeno y mifepristona) y varios componentes herbales y dietéticos. Muchos de estos fármacos también son inhibidores basados en mecanismos del CYP3A4, que implican la formación de metabolitos reactivos, la unión al CYP3A4 y la inactivación irreversible de la enzima.

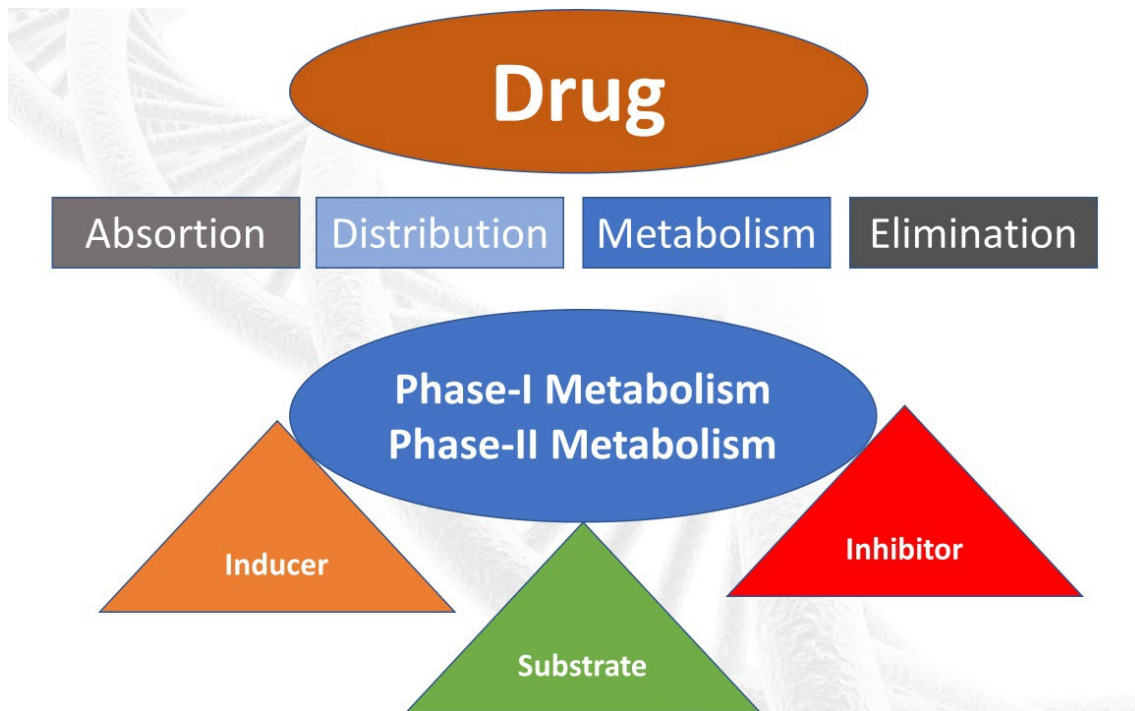


Fig. 3. Metabolismo de Fármacos

Fuente: Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC.

Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Qing Y (Ed). Methods in Molecular Biology, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022).

Otros CYPs con alto impacto en la patogénesis de la enfermedad y el metabolismo de los fármacos son el CYP1A1 (465 enfermedades; 684 fármacos: 100 sustratos principales, 62 sustratos menores, 35 inhibidores fuertes, 44 inhibidores moderados, 6 inhibidores débiles y 114 inductores), CYP1A2 (396 enfermedades; 1097 fármacos: 198 sustratos principales, 159 sustratos menores, 119 inhibidores fuertes, 145 inhibidores moderados, 102 inhibidores débiles y 154 inductores), CYP2B6 (297 enfermedades; 416 fármacos: 92 sustratos principales, 71 sustratos menores, 44 inhibidores fuertes, 49 inhibidores moderados, 21 inhibidores débiles y 76 inductores) y CYP2E1 (419 enfermedades; 623 fármacos: 111 sustratos principales, 78 sustratos menores, 63 inhibidores fuertes, 49 inhibidores moderados, 62 inhibidores débiles y 71 inductores).

El CYP2C8 está implicado en el metabolismo de más de 100 fármacos (87 son sustratos principales y 52 son sustratos menores; 31 son inhibidores fuertes, 45 son inhibidores moderados y 27 son inhibidores débiles; 30 fármacos son inductores de las enzimas CYP2C8). La amodiaquina, la cerivastatina, el dasabuvir, la enzalutamida, el imatinib, la loperamida, el montelukast, el paclitaxel, la pioglitazona, la repaglinida y la rosiglitazona son sustratos típicos del CYP2C8. El gemfibrozilo es un inhibidor potente e irreversible del CYP2C8, y los acil- β -glucurónidos del gemfibrozilo y el clopidogrel causan la inactivación dependiente del metabolismo del CYP2C8, con un alto riesgo de interacciones farmacológicas. Otros metabolitos de glucurónido interactúan frecuentemente con el CYP2C8 como sustratos o inhibidores. Algunas variantes genéticas del CYP2C8 se asocian con una alteración de la actividad del CYP2C8, mostrando diferencias interétnicas. Las variantes del CYP2C8 contribuyen a frecuentes reacciones adversas e interacciones farmacológicas con relevancia clínica. En grupos étnicos particulares, como los judíos asquenazíes, las variantes CYP2A6, CYP2C9, NAT2 y VKORC1 pueden causar RAMs diferenciales en respuesta a muchos sustratos farmacológicos comunes. En Papúa Nueva Guinea, las frecuencias de algunos SNPs comunes son más altas que en cualquier otro lugar del mundo. Las frecuencias de CYP2B6*6, CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son superiores al 50%, 40% y 25%, respectivamente. Por el contrario, los CYP2A6*9, 2B6*2, *3, *4 y *18, y 2C8*3 son mucho más

bajos que en los caucásicos. La distribución y la frecuencia de las variantes del CYP en África son sustancialmente diferentes a las de las poblaciones asiáticas y caucásicas, especialmente en lo que respecta a CYP2B6*6, CYP2C8*2, CYP2D6*3, CYP2D6*17, CYP2D6*29, CYP3A5*6 y CYP3A5*7.

En Portugal, se encontraron diferencias regionales en CYP2C9 rs1057910, CYP2D6 rs3892097, MTHFR rs1801133, F5 rs6025, ADH1B rs2066702, ADH1B rs1229984, NAT2 rs1799931 y VKORC1 rs9923231. En esta cohorte, el 18.9% de la población se encuentra en IM o PM para al menos 3 fármacos y el 84.6% presenta alguna RAM.

Clústeres de CYPs

Dado que la maquinaria farmacogenética opera de manera redundante y promiscua (un mismo fármaco puede ser metabolizado por múltiples enzimas y una misma enzima puede metabolizar diversos tipos de fármacos), para fines prácticos en la toma de decisiones, es importante caracterizar diferentes perfiles farmacogenómicos en cada paciente en el momento de la administración del fármaco. La integración de las variantes CYP2D6-CYP2C9-CYP2C19 en conglomerados trigénicos produce 134 genotipos (Fig. 4) y 33 fenotipos (Fig. 5). Los 5 genotipos trigénicos más frecuentes en la población ibérica son 1/1-1/1-1/1 (22.91%), 1/1-1/2-1/1 (10.45%), 1/1-1/1-1/2 (9.42), 1/4-1/1-1/1 (8.82%) y 1/4-1/2-1/1 (4.81%)(Fig. 4). Más de 115 genotipos presentan una frecuencia inferior al 1%, con diferencias significativas entre hembras y machos ($p < 0.01$) en 1/3-1/1-1/2 (0.29%), 1/41-1/1-1/2 (0.13%) y 1/5-1/1-2/2 portadores (0.10%). Los 10 fenotipos más frecuentes son EEE (23.55%), EIE (14.66%), IEE (11.30%), EEI (9.85%), IIE (9.21%), IEI (5.68%), EII (3.63%), EPE (2.95%), III (2.41%) y UEE (2.15%)(Fig. 5). Aproximadamente, el 55% de los fenotipos trigénicos muestran una frecuencia inferior al 1%, y solo el 23.55% de los sujetos son metabolizadores extensivos de las 3 (2D6-2C9-2C19) enzimas (EEE) (Fig. 5).

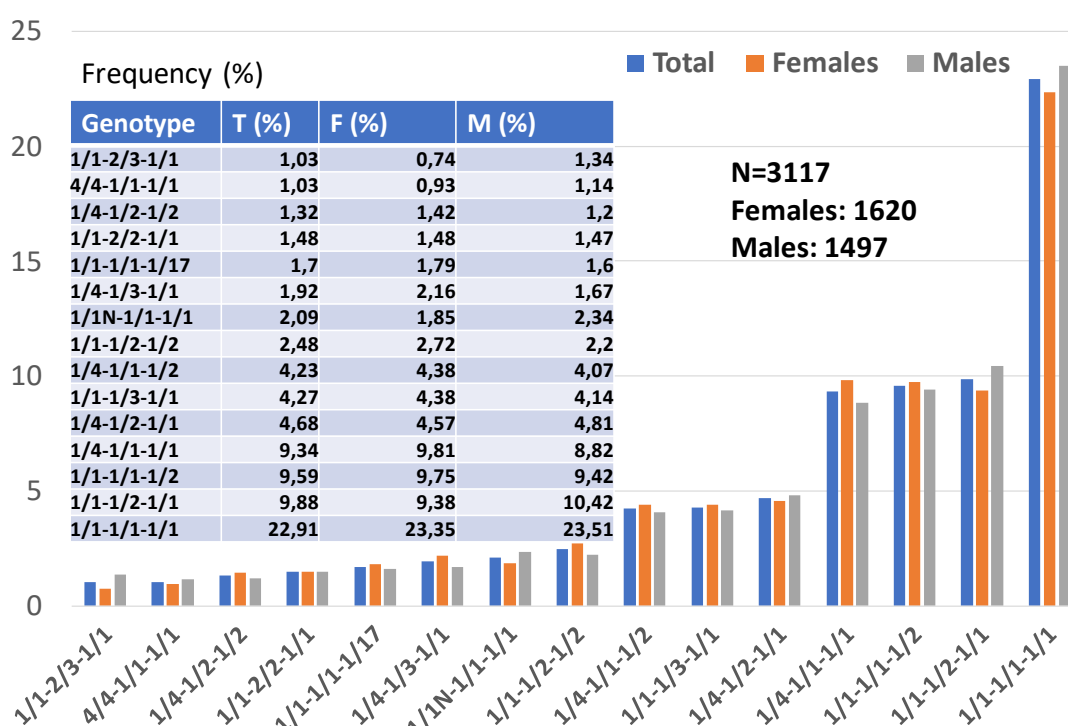


Fig. 4. Principales variantes genotípicas de clústeres trigénicos CYP2D6+CYP2C9+CYP2C19

Fuente: 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.

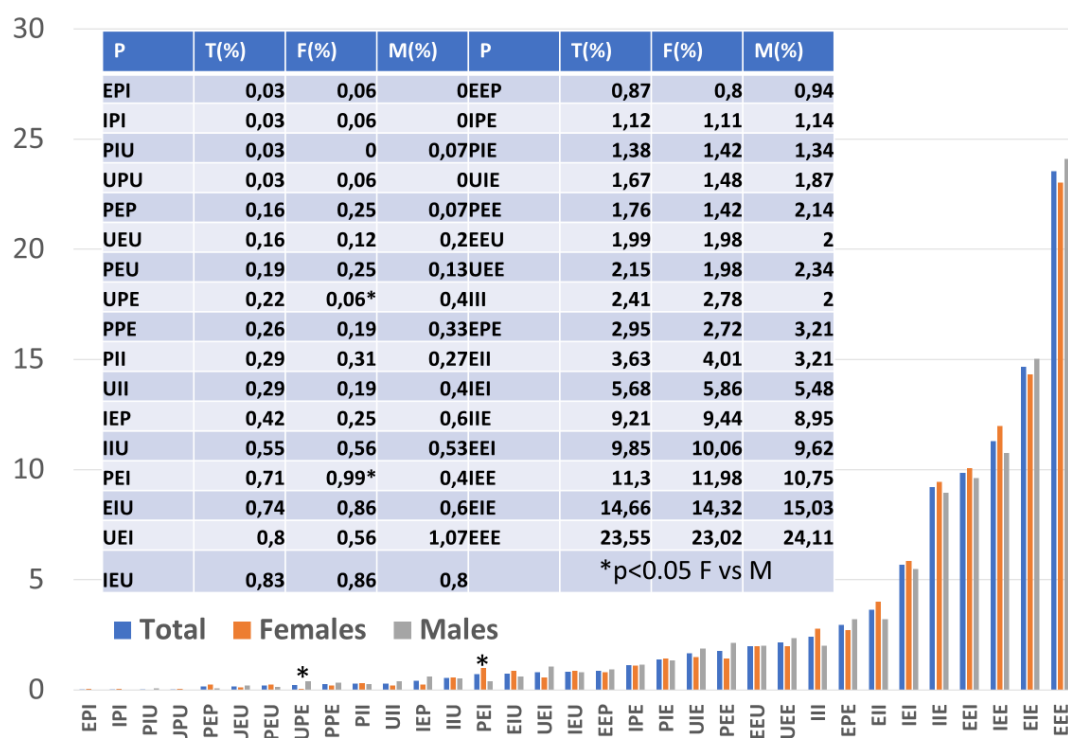


Fig. 5. Principales variantes fenotípicas de clústeres trigénicos CYP2D6+CYP2C9+CYP2C19

Fuente: 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.

Los genotipos tetragénicos que integran las variantes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A5 producen 156 haplotipos. El haplotipo más frecuente es el H3 (1/1-1/1-1/1-3/3)(20.87%), que representa metabolizadores normales completos, y solo 17 haplotipos presentan una frecuencia superior al 1% en la población ibérica. Además de H3, los haplotipos más frecuentes (>2%) son H55 (1/4-1/1-1/1/1/3)(8.41%), H26 (1/1-1/2-1/1-3/3)(8.07%), H4 (1/1-1/1-1/2-3/3)(8.07%), H58 (1/4-1/1-1/2-3/3)(3.99%), H72 (1/4-1/2-1/1-3/3)(3.82%), H2 (1/1-1/1-1/1/1-3/3)(3.74%), H9 (1/1-1/1-1/1-3/3)(3.57%) y H38 (1xN/1-1/1-1/1-3/3)(2.46%). Esto indica que en los caucásicos alrededor del 80% de la población es deficiente para la biotransformación de los fármacos actuales que se metabolizan a través de las enzimas CYP2D6-2C9-2C19-3A5.

Genes Transportadores

Los transportadores de fase III se expresan en muchos tejidos, como el hígado, el intestino, el riñón y el cerebro, y desempeñan un papel crucial en la absorción, distribución y excreción de fármacos. Se ha demostrado que los receptores nucleares huérfanos PXR y CAR están implicados en la regulación de estos transportadores. Junto con la inducción enzimática de fase I y fase II, se ha demostrado que el pretratamiento con varios tipos de inductores altera la expresión de los transportadores de fase III y altera la excreción de xenobióticos, lo que implica que los transportadores de fase III también pueden regularse de coordinada. Las bombas de eflujo de la familia de transportadores ABC (casete de unión a ATP) también están sujetas a la regulación génica mediada por miARN.

Los transportadores ABC constituyen una gran familia de proteínas de membrana, que transportan una variedad de compuestos a través de la membrana contra un gradiente de concentración a costa de la hidrólisis de ATP. Los sustratos de los transportadores ABC incluyen lípidos, ácidos biliares, xenobióticos y péptidos para la presentación de antígenos. Al transportar compuestos exógenos y endógenos, reducen la carga corporal de sustancias potencialmente dañinas. Un subproducto de

dicha función protectora es que también eliminan varios medicamentos útiles del cuerpo, causando resistencia a los medicamentos.

Entre los transportadores ABC, ABCB1 es uno de los más relevantes en términos clínicos. El gen ABCB1 codifica una proteína transmembrana grande (P-glicoproteína-1/resistencia a múltiples fármacos-1; P-gp) (141.48 kDa; 1280 aa), que es una parte integral de la barrera hematoencefálica y funciona como una bomba de transporte de fármacos que transporta una variedad de fármacos desde el cerebro hasta la sangre. Este transportador ABC (ATPasa de tráfico) es una bomba de eflujo dependiente de la energía responsable de la disminución de la acumulación de fármacos en las células multirresistentes. Se han identificado alrededor de 1630 SNPs y más de 60 haplotipos. En la población ibérica (N=819; 398 hembras; 421 machos) se detectaron 37 haplotipos, entre los cuales los más frecuentes fueron CGC/TTT-1/2-IR (30.04%), CGC/CGC-1/1-HR (20.88%), TTT/TTT-2/2-LR (9.16%), TTT/cGT-2-LR (5.74%) y TTT/TGC-2-LR (3.54%)(Fig. 6).

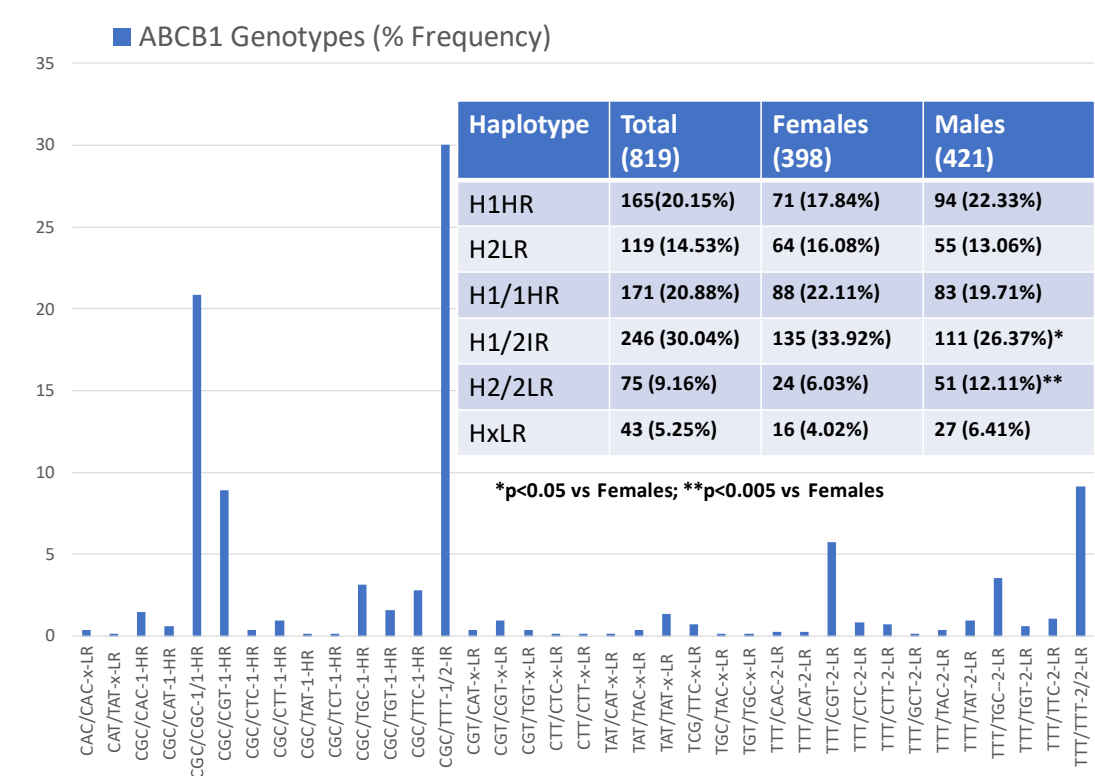


Fig. 6. Haplotipos ABCB1 en la población ibérica.
Fuente: Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. *The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.

Estos haplotipos producen 6 haplofenotipos diferentes: H1-HR (Alta Resistencia) (20.15%), H2-LR (Baja Resistencia) (14.53%), H1/1-HR (20.88%), H1/2-IR (Resistencia Intermedia), H2/2-LR (Baja Resistencia) y 11 nuevos haplotipos (Hx) con un potencial fenotipo LR (5.25%) (Fig. 7). Curiosamente, se encontraron diferencias significativas entre mujeres y hombres entre los portadores de H1/2-IR ($p<0.05$) y H2/2-LR ($p<0.005$). Alrededor del 12% de los varones albergan un haplofenotipo H2/2-LR (mujeres: 6%); por el contrario, el 33% de las mujeres son portadoras de un haplofenotipo H1/2-IR (hombres: 26%)(Fig. 6-7). A nivel mundial, los fenotipos ABCB1 son 28.94% LR, 30.04% RI y 41.03% HR, siendo los varones los que muestran una menor frecuencia de fenotipos RI (26.37%) que las mujeres (33.92%) ($p<0.05$)(Fig. 7).

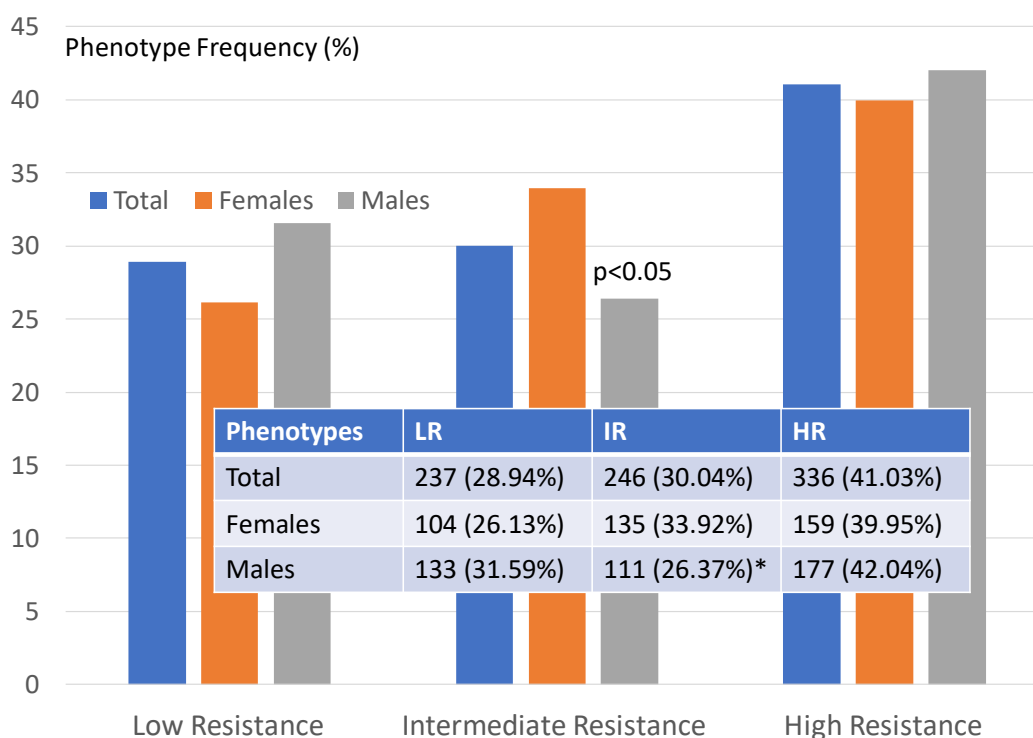


Fig. 7. Haplofenotipos ABCB1 en la población ibérica.

Fuente: 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.

En otras poblaciones, como los mestizos mexicanos del estado de Yucatán y los amerindios de siete poblaciones (tarahumaras, mayos, huicholes, purépecha, nahuas, tojolabales y mayas), el estudio de los SNPs ABCB1 más frecuentes rs1128503 (c.1236C>T), rs2032582 (c.2677G>T/A) y rs1045642 (c.3435C>T) reveló que el heterocigoto C/T (c.1236C>T y c.3435C>T) es el genotipo más frecuente en la mayoría de las poblaciones mexicanas (30.8-65.4%) y el heterocigótico G/T es el genotipo más común para c.2677G>T/A (25,9-51,2%), seguido de G/G (2-47.1%) y T/T (7.0-35.5%). Entre los 12 haplotipos identificados, el TTT es el haplotipo más frecuente (37.0%).

Las variantes de ABCB1 se asocian con 445 enfermedades, y 1230 fármacos están relacionados con ABCB1 (478 sustratos, 618 inhibidores y 183 inductores). Otros transportadores clínicamente relevantes, con potencial influencia en el metabolismo de un número considerable de fármacos, son ABCA1, TAP1, ABCB11, varios miembros de la subfamilia C (CFTR/MRP) y ABCG1 y ABCG2 de la subfamilia G (WHITE).

Reacciones Adversas a Fármacos en base al Perfil Farmacogenético Individual

En aproximadamente el 60-80% de los pacientes que reciben fármacos convencionales, los diferentes SNPs en los genes CYP pueden afectar a la eficacia y seguridad de los fármacos, con modestas diferencias relacionadas con la edad y el sexo. Esto es particularmente importante, desde un punto de vista práctico, en pacientes que reciben medicamentos a largo plazo, polifarmacia, psicofármacos, agentes antineoplásicos y fármacos con una ventana terapéutica estrecha.

Medicamentos para el sistema nervioso central

La mayoría de los psicofármacos (neurolepticos, antidepresivos, benzodiazepinas, antiepilépticos) se metabolizan a través de las enzimas CYP. Se han desarrollado algunas guías para el uso de psicotrópicos específicos. Las variantes CYP2D6 son responsables de RAMs en pacientes tratados con psicotrópicos por trastorno bipolar, depresión o esquizofrenia.

La risperidona se metaboliza a través de las enzimas CYP2D6 y 3A4, que afectan a sus concentraciones plasmáticas. Los SNP de CYP2D6*10 (rs1065852) y CYP2D6*4 (rs3892097) afectan a la concentración plasmática de risperidona y su metabolito 9-hidroxirisperidona en pacientes con esquizofrenia. Las variantes del CYP2D6 influyen en las RAMs, como los síntomas extrapiramidales y el aumento de peso, y las CYP2D6-PM muestran RAMs más frecuentes e interrupción del tratamiento debido a las RAM. Los pacientes esquizofrénicos homocigotos para el haplotipo ABCB1 3435T/2677T/1236T muestran concentraciones plasmáticas (C/D) corregidas por dosis más bajas de risperidona y 9-hidroxirisperidona que los pacientes que albergan otros genotipos ABCB1. En niños con autismo, se encontró que los SNP HTR2A c.-1438G>A, DRD3 Ser9Gly, HTR2C c.995G>A y ABCB1 1236C>T eran predictores de la eficacia de la risperidona; las variantes HTR2A c.-1438G>A, HTR2C c.68G>C (p.C33S), HTR6 c.7154-2542C>T y BDNF c.196G>A (p.V66M) se correlacionaron con hiperprolactinemia; y los polimorfismos HTR2C c.68G>C y CYP2D6 asociados con sobrepeso inducido por risperidona.

En general, los genomarcadores clínicamente más relevantes para los antipsicóticos de segunda generación son CYP2D6 (farmacocinética y dosificación de aripiprazol, iloperidona y risperidona), ABCB1 (olanzapina y clozapina), DRD2, DRD3 (Ser9Gly) y los SNPs HTR2C -759C/T (para eficacia y RAMs). Las variantes CYP1A2 y DRD3 afectan a las concentraciones plasmáticas de quetiapina; CYP2C19 y AGT influyen en la hiperprolactinemia inducida por quetiapina; y las variantes CYP1A1 y CYP2C9 están relacionadas con RAMs, como la somnolencia.

Algunos pacientes con esquizofrenia refractaria que toman clozapina pueden desarrollar agranulocitosis (<1%). Los SNP en HLA-DQB1 (126Q) y HLA-B (158T) se asocian con la susceptibilidad a la agranulocitosis inducida por clozapina. El genotipado previo al inicio de la clozapina es costo-efectivo en pacientes con alelos de susceptibilidad a HLA. El aumento de peso, la dislipidemia y la diabetes son efectos secundarios comunes en pacientes tratados con clozapina. LEP -2548G>A, LEPR c.668A>G y HTR2C c.551-3008 C>G son predictores genéticos del índice de masa corporal (IMC), y el síndrome metabólico se asocia con el nivel de clozapina y los alelos CYP2C19*2 y LEPR c.668G en pacientes adultos.

Los efectos antipsicóticos del haloperidol están relacionados con el bloqueo de los receptores D2 en el sistema dopaminérgico mesolímbico, mientras que los RAMs están relacionados con el bloqueo del receptor D2 estriado. En pacientes con trastorno por consumo de alcohol tratados con haloperidol, las RAMs se han asociado con la variante SLC6A3 rs28363170. Los portadores de los genotipos CYP2D6*6/*6, CYP3A4*1/*1 y UGT2B7 -161 C/T pueden desarrollar síntomas extrapiramidales graves en respuesta al tratamiento con haloperidol cuando este fármaco neuroleptico se administra conjuntamente con ciprofloxacino debido a la condición de CYP2D6-PM y al efecto inhibitorio de la ciprofloxacina sobre las enzimas CYP3A4. La variación genética en las enzimas de desintoxicación, como la glutatión peroxidasa-1 (GPX1), la superóxido dismutasa-2 (SOD2) y la glutatión S-transferasa P1 (GSTP1) se han asociado con discinesia tardía en pacientes rusos tratados con neurolepticos.

Más del 50% de los pacientes deprimidos responden de forma desigual a los antidepresivos debido a posibles alteraciones en la maquinaria farmacogenética. Algunos SNPs y haplotipos dentro de genes patogénicos relacionados con el sistema corticotropinérgico (CRHBP, CRHR1, POMC) pueden predecir el estado de no respondedor. Los resultados del estudio Sequenced Treatment Alternatives to Relief Depression (STAR*D) indican que al menos 34 SNPs en varios genes (SACM1L, MAGI2, DTWD1, WDFY4 y CHL1) pueden mediar las RAMs de los medicamentos antidepresivos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son antidepresivos de primera línea para los trastornos del estado de ánimo. Los SNPs SLC6A4 (alelo S de 5-HTTLPR) y HTR2C (rs6644093) son predictores de RAMs en pacientes depresivos tratados con ISRS. Algunos genes se han asociado con la disfunción sexual relacionada con los ISRS.

Existe una asociación entre las variantes ABCB1 (haplotipo ABCB1 1236T-2677T-3435T) y las RAMs y los suicidios consumados en mujeres tratadas con citalopram.

La sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, causa más RAMs en mujeres y en portadores de CYP2C19-IM y CYP2B6 G516T T/T.

La mayoría de las benzodiacepinas se metabolizan a través de las enzimas CYP3A4/5, 2C9 y 2C19.

Las RAMs de clonazepam se asocian con variantes CYP3A4 y NAT2 que afectan la concentración plasmática de esta benzodiacepina. Las variantes CYP2D6 y ABCB1 influyen en las RAM relacionadas con la trazodona en la presión arterial y la prolongación del intervalo QT. La bromodihidroclorofenilbenzodiazepina (Phenazepam) se usa en pacientes con trastornos de ansiedad y dependencia del alcohol en los que se observan comúnmente RAMs de ineficacia o relacionadas con la dosis. En pacientes rusos, las variantes polimórficas en el gen CYP2C19 se han asociado con toxicidad y eficacia.

La carbamazepina (CBZ) tiene un perfil farmacogenético muy complejo y se usa sola o en combinación en epilepsia, trastornos maníacos y un número restringido de afecciones neurológicas. Se recomienda el cribado de HLA-B*15:02 en pacientes del sudeste asiático debido a una fuerte asociación con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se ha demostrado que HLA-A*31:01 predispone a la hipersensibilidad a la carbamazepina (es decir, exantema maculopapular, síndrome de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica) en europeos, japoneses, surcoreanos y chinos Han. PXR*1B, HNF4a rs2071197, CYP1A2*1F, ABCC2 1249G>A y PRRT2 c.649dupC se han asociado con la farmacocinética o farmacodinamia de la carbamazepina en niños. El alelo A del SNP MRP2 c.1247G>A se asocia con RAMs neurológicas. Del mismo modo, el ácido valproico es un compuesto pleiotrópico con propiedades antiepilépticas y antimaníacas y también es un potente fármaco epigenético en su condición de HDAC de clase I (HDAC1, 2, 3, 8). Ambos fármacos pueden inducir reacciones respiratorias peligrosas en pacientes susceptibles y la caracterización de los perfiles farmacogenéticos de los pacientes antes del tratamiento con cualquiera de estos antiepilépticos sería de gran beneficio como estrategia preventiva para evitar RAMs.

En asiáticos orientales de Taiwán, Tailandia y Japón, las pruebas farmacogenéticas revelaron que las reacciones adversas cutáneas relacionadas con la fenitoína están asociadas con CYP2C9*3 y HLA-B*13:01, HLA-B*15:02 y HLA-B*51:01. En pacientes tailandeses y malayos, las reacciones adversas similares relacionadas con la fenitoína aumentan en sujetos que albergan las variantes HLA-B*13:01, HLA-B*56:02/04 y CYP2C19*3 o cuando el omeprazol se administra conjuntamente en pacientes con ascendencia china.

En mexicanos, el haplotipo HLA-A*02:01:01/-B*35:01:01/-C*04:01:01 fue reportado como un biomarcador de las RAMs cutáneas inducidas por lamotrigina.

Las variantes CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 se asocian con alteraciones en el metabolismo de los analgésicos, especialmente en PM y UM. La variación en los genes metabólicos y transportadores debe considerarse en la toma de decisiones para la anestesia y el tratamiento del dolor crónico. La administración conjunta de tramadol e ISRS puede causar reacciones adversas graves en los CYP2D6-PM.

El CYP2D6 y la APOE influyen en el resultado terapéutico en pacientes tratados con fármacos antidemencia (donepezilo) administrados solos o en combinación con otros neuroprotectores. Los portadores de APOE-4/4 y CYP2D6-PM son los que peor responden y los portadores de APOE-3/3 y CYP2D6-EM son los que mejor responden a los fármacos convencionales.

Más de 50 estudios farmacogenéticos documentan el impacto de la farmacogenómica en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson (EP). La mayoría de los fármacos antiparkinsonianos (p. ej., L-dopa, agonistas dopaminérgicos) están altamente influenciados por SNPs en genes patogénicos primarios (α -sinucleína) o genes involucrados en la vía dopaminérgica que está comprometida en la sustancia negra pars compacta de los pacientes con EP. Los genes metabólicos, como las variantes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A5, afectan la respuesta de la dopamina a la administración de L-dopa y también influyen en la eficacia y seguridad de los fármacos antiparkinsonianos.

Genes Metabólicos de Fase I y Fase II

Gene	Name	Locus	Diseases	Drugs
Phase I Metabolic Genes				
	Alcohol Dehydrogenases			
ADH1A	Alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide	4q23	24	9
ADH1B	Alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide	4q23	76	8
ADH1C	Alcohol dehydrogenase 1C (class I), gamma polypeptide	4q23	21	5
	Aldehyde Dehydrogenases			
ALDH1A1	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1	9q21.13	214	76
ALDH2	Aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial)	12q24.2	143	51
ALDH3A1	Aldehyde dehydrogenase 3 family, member A1	17p11.2	151	45
AOX1	Aldehyde oxidase 1	2q33	123	38
	Amine Oxidases			
MAOA	Monoamine oxidase A	Xp11.3	163	62
MAOB	Monoamine oxidase B	Xp11.23	67	44
	Carbonyl Reductases			
CBR1	Carbonyl reductase 1	21q22.13	215	37
CBR3	Carbonyl reductase 3	21q22.2	64	19
	Cytidine Deaminase			
CDA	Cytidine deaminase	1p36.2 p35	55	23
	Cytochrome P450 Family			
CYP1A1	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1	15q24.1	465	684
CYP1A2	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	15q24.1	396	1097
CYP1B1	Cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1	2p22.2	356	263
CYP2A6	Cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6	19q13.2	184	312
CYP2B6	Cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6	19q13.2	297	416
CYP2C8	Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8	10q23.33	185	288
CYP2C9	Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	10q24	264	710
CYP2C18	Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 18	10q24	100	53
CYP2C19	Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	10q24	230	588
CYP2D6	Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	22q13.1	217	995
CYP2E1	Cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1	10q26.3	419	623
CYP2J2	Cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2	1p31.3 p31.2	126	57
CYP3A4	Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4	7q21.1	447	1959
CYP4B1	Cytochrome P450, family 4, subfamily B, polypeptide 1	1p34 p12	188	57
CYP4F2	Cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 2	19p13.12	40	51
CYP7A1	Cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1	8q11 q12	197	225
CYP11B2	Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2	8q21 q22	104	113
CYP19A1	Cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1	15q21.1	372	404
CYP27A1	Cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1	2q33 qter	175	69
TBXAS1	Thromboxane A synthase 1 (platelet)	7q34 q35	79	35

Gene	Name	Locus	Diseases	Drugs
	Dihydropyrimidine Dehydrogenase			
DPYD	Dihydropyrimidine dehydrogenase	1p22	91	51
	Esterases			
CES1	Carboxylesterase 1	16q22.2	121	83
CES2	Carboxylesterase 2	16q22.1	126	64
PON1	Paraoxonase 1	7q21.3	302	123
	Epoxidases			
EPHX1	Epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	1q42.1	231	91
	Flavin containing Monooxygenases			
FMO1	Flavin containing monooxygenase 1	1q24.3	198	80
FMO2	Flavin containing monooxygenase 2	1q24.3	29	21
FMO3	Flavin containing monooxygenase 3	1q24.3	79	37
	Prostaglandin Endoperoxide Synthases			
PTGS1	Prostaglandin endoperoxide synthase 1 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)	9q32 q33.3	317	133
PTGS2	Prostaglandin endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)	1q25.2 q25.3	426	357
	Superoxide Dismutases			
SOD2	Superoxide dismutase 2, mitochondrial	6q25.3	450	162
	Xanthine Dehydrogenase			
XDH	Xanthine dehydrogenase	2p23.1	234	56
Phase II Metabolic Genes				
AGXT	Alanine glyoxylate aminotransferase	2q37.3	60	13
	Dehydrogenases			
NQO1	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1	16q22.1	366	192
XDH	Xanthine dehydrogenase	2p23.1	234	56
	Esterases			
CES1	Carboxylesterase 1	16q22.2	121	83
CES2	Carboxylesterase 2	16q22.1	126	64
	Glucuronosyl Transferases			
UGT1A1	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	2q37	269	278
UGT1A3	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3	2q37	187	302
UGT1A4	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A4	2q37	140	81
UGT1A6	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6	2q37	118	112
UGT1A7	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A7	2q37	209	148
UGT1A9	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A9	2q37	196	160
UGT1A10	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A10	2q37	201	143
UGT2B15	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B15	4q13	64	66
UGT2B7	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7	4q13	192	150

Gene	Name	Locus	Diseases	Drugs
	Glutathione Transferases			
GSTA1	Glutathione S transferase alpha 1	6p12.1	294	185
GSTK1	Glutathione S transferase kappa 1	7q34	123	24
GSTM1	Glutathione S transferase mu 1	1p13.3	388	223
GSTO1	Glutathione S transferase omega 1	10q25.1	139	25
GSTO2	Glutathione S transferase omega 2	10q25.1	37	4
GSTP1	Glutathione S transferase pi 1	11q13	325	246
GSTT1	Glutathione S transferase theta 1	22q11.23	296	130
PTGES	Prostaglandin E synthase	9q34.3	166	45
	Methyltransferases			
COMT	Catechol O methyltransferase	22q11.21	130	89
NNMT	Nicotinamide N methyltransferase	11q23.1	87	17
TPMT	Thiopurine S methyltransferase	6p22.3	69	29
ACSL1	Acyl CoA synthetase long chain family member 1	4q35	141	46
ACSL3	Acyl CoA synthetase long chain family member 3	2q34 q35	108	34
ACSL4	Acyl CoA synthetase long chain family member 4	Xq22.3 q23	64	10
NAT2	N acetyltransferase 2 (arylamine N acetyltransferase)	8p22	139	95
	Sulfotransferases			
CHST3	Carbohydrate (chondroitin 6) sulfotransferase 3	10q22.1	64	13
SULT1A1	Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol preferring, member 1	16p12.1	264	107
SULT1A2	Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol preferring, member 2	16p12.1	90	25
SULT1A3	Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol preferring, member 3	16p11.2	177	68
SULT1C2	Sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 2	2q12.3	79	22
SULT1E1	Sulfotransferase family 1E, estrogen preferring, member 1	4q13.1	132	46

Fármacos relacionados con el gen CYP2D6

CYP2D6 SUBSTRATES

ALMOTRIPTAN	CONJUGATED ESTROGENS	GEFITINIB	NABUMETONE	QUETIAPINE
ALPRAZOLAM	CYCLOBENZAPRINE	GLICLAZIDE	NATEGLINIDE	RABEPRAZOLE
AMFETAMINE	DARIFENACIN	HALOPERIDOL	NEBIVOLOL	RANITIDINE
AMIODARONE	DELAVIRDINE	HALOTHANE	NEFAZODONE	RANOLAZINE
AMITRIPTYLINE	DESIPRAMINE	HYDROCODONE	NELFINAVIR	RISPERIDONE
AMOXAPINE	DEXAMFETAMINE	HYDROMORPHONE	NEVIRAPINE	RITONAVIR
AMPRENAVIR	DEXTROMETHORPHAN	IBUPROFEN	NICARDIPINE	ROPIVACAINE
ARIPIRAZOLE	DICLOFENAC	IDARUBICIN	NIFEDIPINE	SAQUINAVIR
ASENAPINE	DILTIAZEM	IDOXURIDINE	NORTRIPTYLINE	SELEGILINE
ATOMOXETINE	DIMETACRINE	IDROCILAMIDE	OLANZAPINE	SERTRALINE
AZATHIOPRINE	DIPHENHYDRAMINE	ILOPERIDONE	OMEPRAZOLE	SILDENAFIL
AZELASTINE	DISULFIRAM	IMATINIB	ONDANSETRON	SOTALOL
BENZATROPINE	DOLASETRON	IMIPRAMINE	ORPHENADRINE	TAMOXIFEN
BETAXOLOL	DOMPERIDONE	INDACATEROL	OXATOMIDE	TAPENTADOL
BISOPROLOL	DONEPEZIL	INDINAVIR	OXYBUTYNIN	TETRABENAZINE
BORTEZOMIB	DOXAZOSIN	INDOMETACIN	OXYCODONE	THEOPHYLLINE
BROMPERIDOL	DOXEPIN	ISOTRETINOIN	PALIPERIDONE	THIORIDAZINE
BUPRENORPHINE	DOXORUBICIN	KETAMINE	PALONOSETRON	TIMOLOL
BUPROPION	DROPERIDOL	LASOFOXIFENE	PANTOPRAZOLE	TIOTROPIUM BROMIDE
BUSPIRONE	DULOXETINE	LIDOCAINE	PARACETAMOL	TIPRANAVIR
CAFFEINE	ELETRIPTAN	LISURIDE	PAROXETINE	TOLTERODINE
CAPTOPRIL	EPINASTINE	LOMUSTINE	PERPHENAZINE	TOREMIFENE
CARTEOLOL	ERLOTINIB	LOPERAMIDE	PETHIDINE	TRAMADOL
CARVEDILOL	ESCITALOPRAM	LOPINAVIR	PILOCARPINE	TRAZODONE
CEVIMELINE	ESTRADIOL	LORATADINE	PIMOZIDE	TRIAMTERENE
CHLOROQUINE	ETHANOL	LORNOXICAM	PINDOLOL	TRIMIPRAMINE
CHLORPHENAMINE	FESOTERODINE	LOXAPINE	PIOGLITAZONE	TROPISETRON
CHLORPROMAZINE	FINGOLIMOD	MALATHION	PIPERAZINE	VENLAFAXINE
CHLORZOXAZONE	FLECAINIDE	MAPROTILINE	PIPOTIAZINE	VERNAKALANT
CICLESONIDE	FLUNARIZINE	METAMFETAMINE	PRASUGREL	VINBLASTINE
CILOSTAZOL	FLUOXETINE	METHADONE	PRIMAQUINE	VINORELBINE
CINACALCET	FLUPHENAZINE	METOCLOPRAMIDE	PROCAINAMIDE	VORINOSTAT
CITALOPRAM	FLURBIPROFEN	METOPROLOL	PROGESTERONE	YOHIMBINE
CLOMIFENE	FLUVASTATIN	MEXILETINE	PROMETHAZINE	ZOLPIDEM
CLOMIPRAMINE	FLUVOXAMINE	MIANSERIN	PROPAPHENONE	
CLOZAPINE	FORMOTEROL	MILNACIPRAN	PROPOFOL	
COCAINE	FOSAMPRENAVIR	MIRTAZAPINE	PROPRANOLOL	
CODEINE	GALANTAMINE	MORPHINE	PROTRIPTYLINE	

CYP2D6 INHIBITORS

STRONG INHIBITORS

CISAPRIDE	FLUOXETINE	METOCLOPRAMIDE	PAROXETINE	QUINIDINE
COCAINE	FLUPHENAZINE	MICONAZOLE	PERPHENAZINE	RITONAVIR
DELAVIRDINE	HIDROXYZINE	NICARDIPINE	PIMOZIDE	TERBINAFINE
DEXMEDETOMIDINE	HYPERICI HERBA	ORPHENADRINE	PIPERAZINE	TROSPIMUM
FLECAINIDE	LOPINAVIR	OXYBUTYNIN	PROPAPHENONE	

CYP2D6 INHIBITORS

MODERATE INHIBITORS

AMFETAMINE	DILTIAZEM	HYDROXYCHLOROQUINE	OMEPRazole	SIROLIMUS
AMINOPHYLLINE	DIPHENHYDRAMINE	IDARUBICIN	ONDANSETRON	TACROLIMUS
AMITRIPTYLINE	DOLASETRON	IMATINIB	OXATOMIDE	THIAMAZOLE
AMLODIPINE	DOXEPIN	IMIPRAMINE	PALIPERIDONE	THIORIDAZINE
AMODIAQUINE	DRONEDARONE	ISONIAZIDE	PIOGLITAZONE	TICLOPIDINE
ARTEMETHER	DULOXETINE	ITRACONAZOLE	PRASUGREL	TIOTIXENE
ATOMOXETINE	EPINEPHRINE	KETOCONAZOLE	PROGUANIL	TIPRANAVIR
ATORVASTATIN	ESCITALOPRAM	LANSOPRAZOLE	PROTRIPTYLINE	TRANLYCYPROMINE
BROMPERIDOL	ESOMEPRazole	LIDOCAINE	PYRIMETHAMINE	TRAZODONE
CHLOROQUINE	FELODIPINE	LORATADINE	QUININE	TRIPROLIDINE
CIMETIDINE	FLUVASTATIN	METHADONE	RABEPRazole	TROPISETRON
CLOMIPRAMINE	FLUVOXAMINE	MIFEPRISTONE	RANOLAZINE	VALERIANAE RADIX
CLOZAPINE	GINKGO FOLIUM	NELFINAVIR	ROPINIROLE	VERAPAMIL
DARIFENACIN	HALOPERIDOL	NIFEDIPINE	ROPIVACAINE	ZIPRASIDONE
DESIPRAMINE	HYDROXYCARBAMIDE	NILOTINIB	SERTRALINE	

WEAK INHIBITORS

ACEBUTOLOL	COLECALCIFEROL	GEFITINIB	OLANZAPINE	ROSIGLITAZONE
ASENAPINE	CYCLIZINE	HYDROCODONE	OPRENOLOL	SAQUINAVIR
ASTEMIZOLE	DESLORATADINE	INDINAVIR	OXYCODONE	SELEGILINE
BETAXOLOL	DESVENLAFAXINE	IRBESARTAN	PANTOPRAZOLE	SILDENAFIL
BICALUTAMIDE	DEXLANSOPRAZOLE	LOMUSTINE	PAZOPANIB	SIMVASTATIN
BIPERIDEN	DEXTROMETHORPHAN	LOVASTATIN	PENTAMIDINE ISETHIONATE	YOHIMBINE
BORTEZOMIB	DEXTROPROPOXYPHENE	MEDROXYPROGESTERONE	PINDOLOL	SULCONAZOLE
CAFFEINE	DIMETHYL SULFOXIDE	MEFLOQUINE	PRAVASTATIN	TELITHROMYCIN
CARBAMAZEPINE	DISULFIRAM	METHOXSALAN	PRAZICQUANTEL	TEMSIROLIMUS
CELECOXIB	DOXORUBICIN	METHYLPHENIDATE	PRIMAQUINE	TIMOLOL
CHLORAMPHENICOL	ENTACAPONE	METOPROLOL	PROMETHAZINE	VALPROIC ACID
CHLORPHENAMINE	EPINASTINE	MOCLOBEMIDE	PROPOFOL	VENLAFAXINE
CICLOSPORIN	ESTRADIOL	NEFAZODONE	PROPRANOLOL	VINBLASTINE
CITALOPRAM	FEBUXOSTAT	NEVIRAPINE	RANITIDINE	VINORELBINE
CLEMASTINE	FEXOFENADINE	NORTRIPTYLINE	REBOXETINE	ZAFIRLUKAST
CLOTRIMAZOLE	FOSAMPRENAVIR	OCTREOTIDE	RISPERIDONE	

CYP2D6 INDUCERS

BUPRENORPHINE
 CARBAMAZEPINE
 GINKGO FOLIUM
 NICOTINE
 PHENOBARBITAL
 PROPOFOL
 RIFAMPICIN
 VALERIANAE RADIX

Fuente: 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.

Genes Transportadores

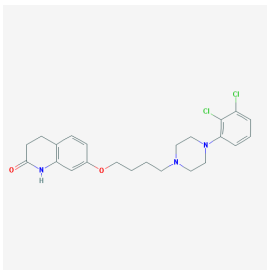
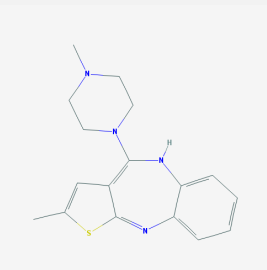
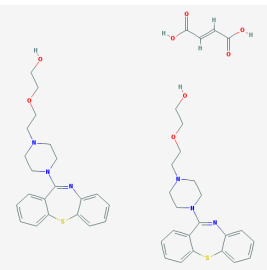
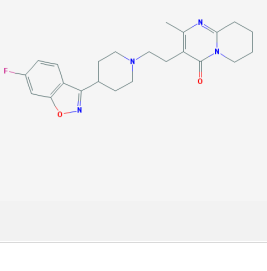
Gene	Name	Locus	Diseases	Drugs
	ATPase (P-type Subfamily)			
ATP7A	ATPase, Cu ⁺⁺ transporting, alpha polypeptide	Xq21.1	106	22
	Subfamily A (ABC1)			
ABCA1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	9q31.1	172	97
	Subfamily B (MDR/TAP)			
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1	7q21.12	445	1230
TAP1	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	6p21.3	101	23
ABCB11	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11	2q24	156	115
	Subfamily C (CFTR/MRP)			
ABCC1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1	16p13.1	355	310
ABCC2	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2	10q24	335	336
ABCC3	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3	17q22	317	145
ABCC4	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4	13q32	144	125
ABCC6	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6	16p13.1	176	67
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)	7q31.2	258	169
ABCC8	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8	11p15.1	123	62
	Subfamily G (WHITE)			
ABCG1	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1	21q22.3	281	108
ABCG2	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2	4q22	285	368
	Sodium glucose cotransporter family (SLC5)			
SLC5A5	solute carrier family 5 (sodium iodide symporter), member 5	19p13.11	147	47
SLC5A8	solute carrier family 5 (iodide transporter), member 8	12q23.1	45	18
	Sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family (SLC6)			
SLC6A2	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2	16q12.2	48	41
SLC6A3	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine) member 3	5p15.3	152	56
SLC6A4	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin) member 4	17q11.2	118	61
	Sodium bile salt cotransport family (SLC10)			
SLC10A1	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family) member 1	14q24.1	96	40
SLC10A2	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family) member 2	13q33	52	15
	Proton-coupled metal ion transporter family (SLC11)			
SLC11A1	solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 1	2q35	118	9
	Electroneutral cation-coupled Cl cotransporter family (SLC12)			
SLC14A2	solute carrier family 14 (urea transporter), member 2	18q12.1-q21.1	74	11

	Proton oligopeptide cotransporter family (SLC15)			
SLC15A1	solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 1	13q32.3	78	22
SLC15A2	solute carrier family 15 (H ⁺ /peptide transporter), member 2	3q13.33	54	22
	Folate/Thiamine transporter family (SLC19)			
SLC19A1	solute carrier family 19 (folate transporter), member 1	21q22.3	166	39
	Organic anion transporter family (SLCO/SLC21)			
SLCO1A2	solute carrier organic anion transporter family, member 1A2	12p12	65	39
SLCO1B1	solute carrier organic anion transporter family, member 1B1	12p	29	56
SLCO1B3	solute carrier organic anion transporter family, member 1B3	12p12	23	31
SLCO1C1	solute carrier organic anion transporter family, member 1C1	12p12.2	11	8
SLCO2B1	solute carrier organic anion transporter family, member 2B1	11q13	65	61
	Organic cation/anion/zwitterion transporter family (SLC22)			
SLC22A1	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 1	6q25.3	160	37
SLC22A2	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 2	6q25.3	125	20
SLC22A4	solute carrier family 22 (organic cation/ergothioneine transporter) member 4	5q31.1	27	10
SLC22A6	solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 6	11q12.3	181	57
SLC22A7	solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 7	6p21.1	240	55
SLC22A8	solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 8	11q11	128	73
SLC22A16	solute carrier family 22 (organic cation/carnitine transporter) member 16	6q21-q22.1	73	14
	Na⁺-dependent ascorbic acid transporter family (SLC23)			
SLC23A2	solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 2	20p13	34	8
	Mitochondrial carrier family (SLC25)			
UCP2	uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	11q13	227	45
	Na⁺-coupled nucleoside transport family (SLC28)			
SLC28A1	solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter) member 1	15q25.3	30	5
SLC28A2	solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter), member 2	15q15	58	19

Fuente: 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.

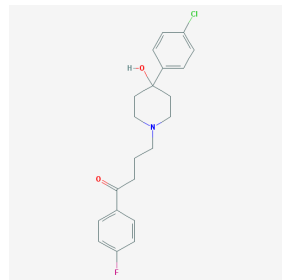
Farmacogenética de Psicofármacos selectivos

Atypical Antipsychotics

Drug	Properties	Pharmacogenetics
	Name: Aripiprazole; 129722-12-9; Abilify; Abilitat; Abilify Discmelt; OPC-1459 IUPAC Name: 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-one Molecular Formula: 448.38538 g/mol Molecular Weight: C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂ Mechanism: Partial agonist at the D₂ and 5-HT_{1A} receptors, and antagonist at the 5-HT_{2A} receptor. Effect: Antipsychotic agent; H1-receptor antagonist; Serotonergic agonist.	Pathogenic genes: <i>DRD2, DRD3, HTR1A, HTR2A, HTR2C</i> Mechanistic genes: <i>ADRA1A, DRD2, DRD3, DRD4, HRHs, HTR1A, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR7</i> Metabolic genes: Substrate: CYP2D6 (major), CYP3A4 (major), CYP3A5 Transporter genes: <i>ABCB1</i>
	Name: Olanzapine; Zyprexa; 132539-06-1; Zyprexa Zydis; Olansek; Symbyax IUPAC Name: 5-methyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-thia-2,9-diazatricyclo[8.4.0.0^{3,7}]tetradeca-1(14),3(7),5,8,10,12-hexaene Molecular Formula: C₁₇H₂₀N₄S Molecular Weight: 312.4325 g/mol Mechanism: Potent antagonist at serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C}, dopamine D₁₋₄, histamine H₁ and α₁-adrenergic receptors. Moderate antagonist at 5-HT₃ and muscarinic M₁₋₅ receptors, and weak binding to GABA-A, BZD, and β-adrenergic receptors. Effect: Antipsychotic agent; GABA modulator; Muscarinic antagonist; Serotonin uptake inhibitor; Dopaminergic antagonist; Serotonergic antagonist; Histamine antagonist; Antiemetic activity.	Pathogenic genes: <i>COMT, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, GRM3, HTR2A, HTR2C, LPL</i> Mechanistic genes: <i>ABCB1, ADRA1A, ADRA1B, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, ADRB3, AHR, BDNF, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, COMT, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, FMO3, GABRs, GRIN2B, HRH1, HRH2, HRH4, HTR1A, HTRH1B, HTR1D, HTR1E, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR3A, HTR5A, HTR6, HTR7, LEP, RGS2, RGS7, SLC6A4, STAT3, TMEM163</i> Metabolic genes: Substrate: <i>COMT, CYP1A2</i> (major), CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 (major), CYP3A4, CYP3A5, FMO1, FMO3, GSTM3, TPMT, UGT1A1, UGT1A4, UGT2B10 Inhibitor: <i>ABCB1, CYP1A2</i> (weak), CYP2C9 (weak), CYP2C19 (weak), CYP2D6 (weak), CYP3A4 (weak) Inducer: <i>GSTM1, MAOB, SLCO3A1</i> Transporter genes: <i>ABCB1, ALB, KCNH2, ORM1, SLC6A2, SLC6A4, SLCO3A1</i> Pleiotropic genes: <i>APOA5, APOC3, GNB3, LEP, LEPR, LPL</i>
	Name: Quetiapine Fumarate; Seroquel; Quetiapine hemifumarate; 111974-72-2; Seroquel XR; UNII-2S3PL1B6UJ IUPAC Name: 2-[2-[4-[2-thia-9-azatricyclo[9.4.0.0^{3,8}]pentadeca-1(15),3,5,7,9,11,13-heptaen-10-yl]piperazin-1-yl]ethoxy]ethan-1-ol Molecular Formula: C₄₆H₅₄N₆O₈S₂ Molecular Weight: 883.08636 g/mol Mechanism: Antagonist at multiple neurotransmitter receptors: serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂, dopamine D₁ and D₂, histamine H₁, and adrenergic α₁- and α₂-receptors. Effect: Antipsychotic agent; Adrenergic antagonist; Histamine antagonist; Serotonergic antagonist; Dopaminergic antagonist; Sedative activity; Orthostatic hypotension.	Pathogenic genes: <i>ADRA2A, DRD1, DRD2, DRD4, HTR1A, HTR2A, RGS4</i> Mechanistic genes: <i>ADRA1s, ADRA2s, BDNF, CHRM1, CHRM3, CHRM5, DRD1, DRD2, DRD4, HRH1, HTR1A, HTR1E, HTR2A, HTR2B, HTR7</i> Metabolic genes: Substrate: CYP2D6 (minor), CYP3A4/5 (major), CYP3A7, CYP2C19 Inhibitor: <i>ABCB1, SLC6A2</i> Transporter genes: <i>ABCB1, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNQ1, SCN5A, SLC6A2</i>
	Name: Risperidone; Risperdal; Risperidal; 106266-06-2; Risperdal Consta; Rispolept IUPAC Name: 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-4H,6H,7H,8H,9H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one Molecular Formula: C₂₃H₂₇FN₄O₂ Molecular Weight: 410.484483 g/mol Mechanism: Antagonist at multiple neurotransmitter receptors: serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂, dopamine D₁ and D₂, histamine H₁, and adrenergic α₁- and α₂-receptors. Effect: Antipsychotic agent; H₁-receptor antagonist; Dopaminergic antagonist; Alpha-adrenergic antagonist; Serotonergic antagonist; Somnolence; Orthostatic hypotension.	Pathogenic genes: <i>ADRA2A, BDNF, COMT, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, GRM3, HTR2A, HTR2C, HTR7, PON1, RGS4</i> Mechanistic genes: <i>ADRA1A, ADRA1B, ADRA2s, BDNF, COMT, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, FOS, HRH1, HTR1P, HTR2A, HTR2C, HTR3A, HTR3C, HTR6, HTR7, NR1I2, RGS4, STAT3</i> Metabolic genes: Substrate: <i>COMT, CYP2D6</i> (major), CYP3A4/5 (minor), CYP3A7 Inhibitor: <i>ABCB1, CYP2D6</i> (weak), CYP3A4 (weak) Inducer: <i>MAOB</i> Transporter genes: <i>ABCB1, KCNH2, SLC6A4</i> Pleiotropic genes: <i>APOA5, BDNF, RGS2</i>

Typical Antipsychotics

Butyrophenones



Name: **Haloperidol**; Haldol; Eukystol; Serenace; Aloperidin; Aloperidol

IUPAC Name: 4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-one

Molecular Formula: C₂₁H₂₃ClFNO₂

Molecular Weight: 375.864223 g/mol

Mechanism: Blocking postsynaptic mesolimbic dopaminergic D₁ and D₂ receptors in brain. Depressing release of hypothalamic and hypophyseal hormones. Believed to depress reticular activating system.

Effect: Antipsychotic agent; Serotonergic antagonist; Dopaminergic antagonist; Antiemetic; Antidyskinesia agent; Sedative effects; Hypotension.

Pathogenic genes: ADRA2A, BDNF, DRD1, DRD2, DRD4, DTNBP1, GRIN2B, HTR2A

Mechanistic genes: ANKK1, BDNF, COMT, DRD1, DRD2, DRD3, DTNBP1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN3B, GRIN2C, HTR2A, MCHR1, SLC6A3

Metabolic genes:

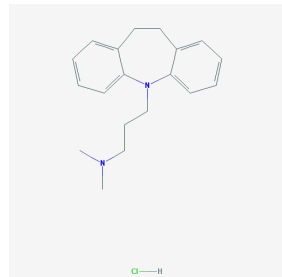
Substrate: CBR1, CYP1A1 (minor), CYP1A2 (minor), CYP2A6, CYP2C8 (minor), CYP2C9 (minor), CYP2C19 (minor), CYP2D6 (major), CYP3A4/5 (major), CYP3A7, GSTP1, UGTs

Inhibitor: ABCB1, CYP2D6 (moderate), CYP3A4 (moderate)

Transporter genes: ABCB1, ABCC1, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ11, KCNQ1, SLC6A3, SLC18A2

Pleiotropic genes: CHRM2, FOS, GSK3B, HRH1, HTR2A, HTT, IL1RN

Antidepressants



Name: **Imipramine Hydrochloride**; Tofranil; Imipramine Hcl; 113-52-0; Chimoreptin; Feinalmin

IUPAC Name: (3-{2-azatricyclo[9.4.0.0^{3,8}]pentadeca-1(15),3,5,7,11,13-hexaen-2-yl}propyl)dimethylamine

Molecular Formula: C₁₉H₂₅ClN₂

Molecular Weight: 316.8682 g/mol

Category: Tricyclics

Mechanism: Binding the sodium-dependent serotonin transporter and sodium-dependent norepinephrine transporter preventing or reducing the reuptake of norepinephrine and serotonin by nerve cells. It causes down-regulation of cerebral cortical beta-adrenergic receptors.

Effect: Adrenergic uptake inhibition; Antidepressant action; Antienuretic effects; Analgesic activity; attention enhancer.

Pathogenic genes: ABCB1, BDNF, HTR2A, SLC6A4

Mechanistic genes: ADRB2, DRD2, CHRM5, HTR2A, SCNs

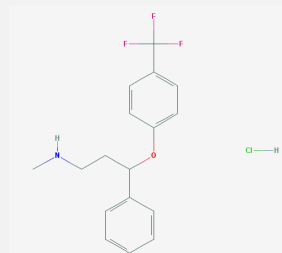
Metabolic genes:

Substrate: CYP1A2 (minor), CYP2B6 (minor), CYP2C19 (major), CYP2D6 (major), CYP3A4 (minor), CYP3A7, GSTP1, UGT1A3, UGT1A4, UGT2B10

Inhibitor: CYP1A2 (weak), CYP2C9 (moderate), CYP2C19 (weak), CYP2D6 (moderate), CYP2E1 (weak), CYP3A4 (moderate), FMO1, SLC22A2, SLC22A3

Transporter genes: ABCB1, SLC6A2, SLC6A4, SLC22A2, SLC22A3

Pleiotropic genes: ADRB2, BDNF, FABP1, FOS, ORM1



Name: **Fluoxetine Hydrochloride**; Prozac; Fluoxetine Hcl; 59333-67-4; Sarafem; Fluctin

IUPAC Name: methyl({3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propyl})amine

Molecular Formula: C₁₇H₁₉ClF₃NO

Molecular Weight: 345.78707 g/mol

Mechanism: Potentiating serotonergic activity in CNS resulting from its inhibition of CNS neuronal reuptake of serotonin.

Effect: Serotonin uptake inhibition; Serotonin agent; Antidepressive activity; Anti-obsessive activity; Anti-anxiety activity; Anorexigenic effects.

Pathogenic genes: ABCB1, BDNF, CREB1, FKBP5, GSK3B, HTR1A, HTR2A, MAOA, NR3C1, NTRK2, SLC6A4, TBX21, TPH1, TPH2

Mechanistic genes: BDNF, CHRM5, CHRNA2, CHRNA3, CHRN4, CKS1B, CREB1, DRD3, GSK3B, HTR2C, HTR2K, HTRs, MAOA, SLC6A4, TPH2

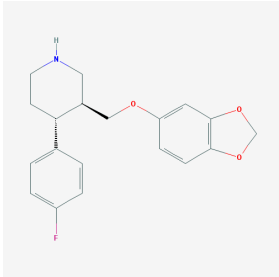
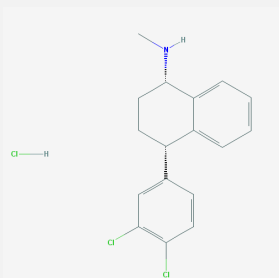
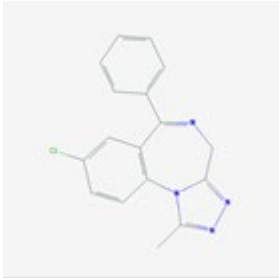
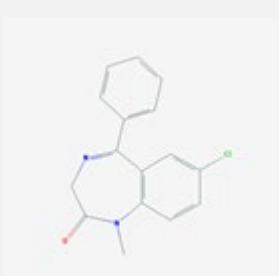
Metabolic genes:

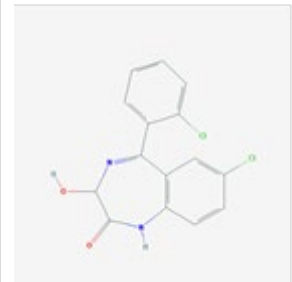
Substrate: CYP1A2 (major), CYP2B6 (major), CYP2C8 (major), CYP2C9 (major), CYP2C19 (major), CYP2D6 (major), CYP2E1 (minor), CYP3A4/5 (major), POR

Inhibitor: ABCB1, CYP1A2 (moderate), CYP2B6 (weak), CYP2C8 (moderate), CYP2C9 (weak), CYP2C19 (moderate), CYP2D6 (strong), CYP3A4 (moderate), MAOA, SLC6A4

Transporter genes: ABCB1, KCNH2, SLC6A4

Pleiotropic genes: DRD3, FABP1, HTR2A, IFNA1, NTRK2, PDE5A, TPH1

	Name: Paroxetine; Paxil; Aropax; Paxil CR; Seroxat; Pexeva IUPAC Name: (3S,4R)-3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine Molecular Formula: C₁₉H₂₀FO₃ Molecular Weight: 329.365403 g/mol Mechanism: Inhibiting serotonin reuptake from brain synapse stimulating its activity in the brain. Effect: Serotonin uptake inhibition; Serotonergic neurotransmission enhancer; Antidepressant activity; Anti-anxiety activity; Anti-obsessive activity.	Pathogenic genes: ABCB1, CREB1, HTR1B, HTR2A, HTR3B, MAOA, SLC6A3, SLC6A4, TNF, TPH1, TPH2 Mechanistic genes: CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, CREB1, HTR2A, HTR3A, SLC6A4, STAT3, TNF Metabolic genes: Substrate: ABCB1, COMT, CYP1A2 (minor), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 (minor), CYP2D6 (major), CYP3A4 (major), MAOA, MAOB Inhibitor: ABCB1, CYP1A2 (weak), CYP2B6 (moderate), CYP2C9 (weak), CYP2C19 (weak), CYP2D6 (strong), CYP3A4 (weak), SLC6A3, SLC6A4 Transporter genes: ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4 Pleiotropic genes: HTR1D, HTR3C, HTR6, HTT, TPH1, TPH2
	Name: Sertraline Hydrochloride; 79559-97-0; Sertraline HCl; Zoloft; Lustral; Gladem IUPAC Name: (1S,4S)-4-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine Molecular Formula: C₁₇H₁₈Cl₂N Molecular Weight: 342.69052 g/mol Mechanism: Selective inhibitory effects on presynaptic serotonin reuptake and very weak effects on norepinephrine and dopamine neuronal uptake. Effect: Serotonin uptake inhibition; Serotonergic neurotransmission enhancer; Antidepressant activity; Anti-anxiety activity; Anti-obsessive activity.	Pathogenic genes: ABCB1, CREB1, GNB3, HTR1B, MAOA, SIGMAR1, SLC6A4, TNF, TPH1, TPH2 Mechanistic genes: HTR1B, HTR1D, SIGMAR1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, TNF Metabolic genes: Substrate: CYP2A6, CYP2B6 (minor), CYP2C9 (minor), CYP2C19 (major), CYP2D6 (minor), CYP3A4 (minor), MAOA, MAOB, UGT1A1, UGT2B7 Inhibitor: ABCB1, ACHE, CYP1A1, CYP1A2 (weak), CYP2B6 (moderate), CYP2C8 (weak), CYP2C9 (weak), CYP2C19 (moderate), CYP2D6 (moderate), CYP3A4 (moderate), SLC6A4 Transporter genes: ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4 Pleiotropic genes: FABP1, FOS, GNB3, TPH1, TPH2
Benzodiazepines		
	Name: Alprazolam; Xanax; Trankimazin; Tafil; Cassadan; Tranquinal IUPAC Name: 8-chloro-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine Molecular Formula: C₁₇H₁₃ClN₄ Molecular Weight: 308.76492 g/mol Mechanism: Binding to the GABA benzodiazepine receptor complex, particularly in the limbic system and reticular formation. The inhibitory effect of GABA on neuronal excitability increases the neuronal membrane permeability to chloride ions resulting in hyperpolarization and stabilization. Effect: Anti-Anxiety Agent; Hypnotic activity; Sedation; GABA Modulator.	Pathogenic genes: GABRs Mechanistic genes: CLCNs, GABRs Metabolic genes: Substrate: CYP1A1 (minor), CYP1A2 (minor), CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 (minor), CYP2D6 (minor), CYP3A4/5 (major), CYP3A7 Transporter genes: CLCNs
	Name: Diazepam; Valium; Ansiolisina; Diazemuls; Apaurin; Faustan IUPAC Name: 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-one Molecular Formula: C₁₆H₁₃ClN₂O Molecular Weight: 284.74022 g/mol Mechanism: Binding to stereospecific benzodiazepine receptors on the postsynaptic GABA neuron at several sites within the CNS. Enhancement of the inhibitory effect of GABA on neuronal excitability results by increased neuronal membrane permeability to chloride ions, resulting in hyperpolarization and stabilization. It antagonizes with translocator protein. Effect: Sedation; Anti-Anxiety Agent; GABA Modulator, Skeletal muscle relaxant, Anticonvulsant; Amnesic properties, Anesthesia; Antiemetics.	Pathogenic genes: BDNF, CNR1, GABRD Mechanistic genes: ACHE, BCHE, BDNF, CACNA1C, CHRM5, GABRs, TSPO Metabolic genes: Substrate: CYP1A2 (minor), CYP2B6 (minor), CYP2C8, CYP2C9 (minor), CYP2C18, CYP2C19 (minor), CYP2E1, CYP3A4/5 (major), PTGS1, UGTs Inhibitor: CYP2C19 (weak), CYP3A4 (weak), UGT2B7 Transporter genes: ABCB1, ALB Pleiotropic genes: FOS, IL6, SPG7



Name: **Lorazepam**; Ativan; Temesta; O-Chloroxazepam; O-Chlorooxazepam; Almazine

IUPAC Name: 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one

Molecular Formula: C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂

Molecular Weight: 321.1581 g/mol

Mechanism: Binding to stereospecific benzodiazepine receptors on postsynaptic GABA neuron at several sites within CNS, including limbic system, reticular formation. Enhancement of inhibitory effect of GABA on neuronal excitability results by increased neuronal membrane permeability to chloride ions. This shift in chloride ions results in hyperpolarization (a less excitable state) and stabilization. Binds to GABAA receptors enhancing the effects of GABA by increasing GABA affinity for its receptor.

Effect: Anti-Anxiety Agent; GABA Modulator; Sedation; Skeletal muscle relaxant; Anticonvulsant. Antiemetic; Hypnotic activity; Preanesthetic agent.

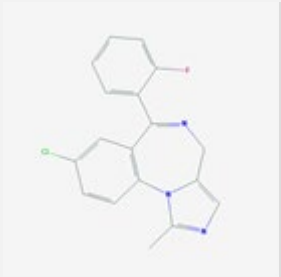
Pathogenic genes: *GABRs*

Mechanistic genes: *CLCNs, GABRs, TSPO*

Metabolic genes:

Substrate: *CYP3A4* (minor), *UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15*

Transporter genes: *CLCNs*



Name: **Midazolam**; Versed; Dormicum; Midazolamum; 59467-70-8; Midazolamum

IUPAC Name: 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine

Molecular Formula: C₁₈H₁₃ClFN₃

Molecular Weight: 325.767323 g/mol

Mechanism: Binding to stereospecific benzodiazepine receptors on postsynaptic GABA neuron. Enhancement of inhibitory effect of GABA on neuronal excitability results by increased neuronal membrane permeability to chloride ions. This shift in chloride ions results in hyperpolarization (a less excitable state) and stabilization.

Effect: Sedation; Hypnotic activity; Anti-Anxiety Agent; GABA Modulator, Skeletal muscle relaxant; Amnestic properties; Anesthesia; Preanesthesia.

Mechanistic genes: *CLCNs, GABRs*

Metabolic genes:

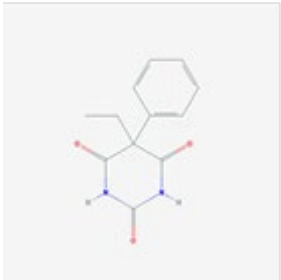
Substrate: *CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6* (minor), *CYP2C19* (minor), *CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4* (major), *CYP3A5* (major), *CYP3A7, UGT1A4, UGT2B7, UGT2B10*

Inhibitor: *CYP2C8* (weak), *CYP2C9* (weak), *CYP3A4* (strong)

Inducer: *CYP3A4*

Transporter genes: *ABCB1, CLCNs, NR1I2*

Barbiturates



Name: **Phenobarbital**; Luminal; Phenobarbitone; Phenobarbitol; Gardenal; Phenemal

IUPAC Name: 5-ethyl-5-phenyl-1,3-diazinane-2,4,6-trione

Molecular Formula: C₁₂H₁₂N₂O₃

Molecular Weight: 232.23528 g/mol

Mechanism: Nonselective central nervous system depressant. Potentiating action on GABA-A receptors, and modulates chloride currents through receptor channels. It also inhibits glutamate induced depolarizations.

Effect: Hypnotic activity; Sedation; GABA Modulator; Anticonvulsant; Carcinogen; Central Nervous System Depressant; Excitatory Amino Acid Antagonist; Respiratory depression (dose-dependent).

Pathogenic genes: *CASR, GABRA6, LEP, PSEN1, PTGS2, TGFB1, TNF*

Mechanistic genes: *CACNs, CHRNA4, CHRNA7, CLCNs, COMT, GABRA5, GRIAs, GRIK2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D, GRIN3A, GRIN3B, GSTA1, NR1I2, NR1I3*

Metabolic genes:

Substrate: *ABCC2, ACSL4, CBR3, CES1, CES2, COMT, CYP1A1, CYP1A2* (minor), *CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9* (minor), *CYP2C18, CYP2C19* (major), *CYP2E1* (minor), *CYP3A475, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP7A1, EPHX1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, NNMT, NQO1, TBXAS1, TPMT, UGT1A1*

Inhibitor: *ABCB1, ABCC2, ABCC4, ABCG2, CYP2C19* (strong), *CYP2J2* (strong), *CYP27A1* (strong), *SLC10A1, SULT1A1*

Inducer: *ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A11, CYP4F3, CYP7A1, CYP8B1, CYP24A1, SCN1A, SLC22A1, SLCO1B1, SULT1C2, SULT2A1, TPMT, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A7, UGT1A9, UGT2B7*

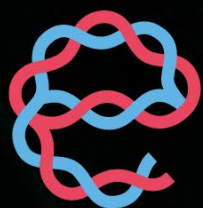
Transporter genes: *ABCB1, ABCB11, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC6, ABCG2, SCN1A, SLC22A1, SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2A1, SLCO2B1, SLC10A1*

Pleiotropic genes: *ACHE, ADIPOQ, AHR, APOA1, APOE, CAT, CBS, CCND1, CDA, CXCR2, DDC, DPP4, FGB, FKBP5, GH1, GNAS, GRK5, HLA-B, HNF4A, IGF1, IL1B, IL6, LEP, LEPR, LIPC, MET, MTNR1A, NR1I2, NR3C1, PPARGC1A, PRKAB1, PSEN2, RB1, RXRA, TGFB1, TNF*

ABAT: 4-aminobutyrate aminotransferase; **ABCB1:** ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1; **ABCB11:** ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11; **ABCB4:** ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4; **ABCB7:** ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 7; **ABCC1:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1; **ABCC2:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2; **ABCC3:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3; **ABCC4:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4; **ABCC6:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6; **ABCG1:** ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1; **ABCG2:** ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2 (Junior blood group); **ABL2:** ABL proto-oncogene 2, non-receptor tyrosine kinase; **ACADSB:** acyl-CoA dehydrogenase, short/branched chain; **ACHE:** acetylcholinesterase (Yt blood group); **ACSL4:** acyl-CoA synthetase long-chain family member 4; **ADIPOQ:** adiponectin, C1Q and collagen domain containing; **ADRA1A:** adrenoceptor alpha 1A; **ADRA1B:** adrenoceptor alpha 1B; **ADRA1s:** alpha 1-adrenergic receptor family; **ADRA2A:** adrenoceptor alpha 2A; **ADRA2B:** adrenoceptor alpha 2B; **ADRA2C:** adrenoceptor alpha 2C; **ADRA2s:** alpha 2-adrenergic receptor family; **ADRA:** alpha-adrenergic receptor family; **ADRB2:** adrenoceptor beta 2, surface; **ADRB3:** adrenoceptor beta 3; **AGPAT2:** 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2; **AHR:** aryl hydrocarbon receptor; **AKR1A1:** aldo-keto reductase family 1, member A1 (aldehyde reductase); **ALB:** albumin; **ALDH5A1:** Aldehyde Dehydrogenase 5 Family Member A1; **ANKK1:** ankyrin repeat and kinase domain containing 1; **APOA1:** apolipoprotein A-I; **APOA5:** apolipoprotein A-V; **APOC3:** apolipoprotein C-III; **APOE:** apolipoprotein E; **ASL:** argininosuccinate lyase; **ASS1:** argininosuccinate synthase 1; **AVP:** arginine vasopressin; **BCHE:** butyrylcholinesterase; **BDNF:** brain-derived neurotrophic factor; **CACNA1C:** calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit; **CACNs:** voltage-dependent calcium channel family; **CASR:** calcium-sensing receptor; **CAT:** catalase; **CBR1:** carbonyl reductase 1; **CBR3:** carbonyl reductase 3; **CBS:** cystathionine-beta-synthase; **CCND1:** cyclin D1; **CDA:** cytidine deaminase; **CDK4:** cyclin-dependent kinase 4; **CDK5:** cyclin-dependent kinase 5; **CEST:** carboxylesterase 1; **CES2:** carboxylesterase 2; **CHRM1:** cholinergic receptor, muscarinic 1; **CHRM2:** cholinergic receptor, muscarinic 2; **CHRM3:** cholinergic receptor, muscarinic 3; **CHRM4:** cholinergic receptor, muscarinic 4; **CHRM5:** cholinergic receptor, muscarinic 5; **CHRM6:** cholinergic receptor, muscarinic 6; **CHRNA1:** cholinergic receptor, nicotinic, alpha 1 (muscle); **CKS1B:** Cyclin-dependent kinases regulatory subunit 1; **CLCNs:** voltage-sensitive chloride channel family; **CNR1:** cannabinoid receptor 1 (brain); **COL1A1:** collagen, type I, alpha 1; **COMT:** catechol-O-methyltransferase; **CPST:** carbamoyl-phosphate synthase 1, mitochondrial; **CPT1A:** carnitine palmitoyltransferase 1A (liver); **CREB1:** cAMP responsive element binding protein 1; **CSTB:** cystatin B (steffin B); **CXCR2:** chemokine (C-X-C motif) receptor 2; **CYP1A1:** cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1; **CYP1A2:** cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2; **CYP1A2:** cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2; **CYP2A1:** cytochrome P450, family 2A, subfamily A, polypeptide 1; **CYP27A1:** cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1; **CYP2A6:** cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6; **CYP2B6:** cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6; **CYP2C19:** cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19; **CYP2C8:** cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8; **CYP2C9:** cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9; **CYP2D6:** cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6; **CYP2E1:** cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1; **CYP2J2:** cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2; **CYP3A1:** cytochrome P450, family 3A, subfamily A, polypeptide 1; **CYP3A4/5:** cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4/5; **CYP3A4:** cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4; **CYP3A43:** cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 43; **CYP3A5:** cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5; **CYP3A7:** cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 7; **CYP4A11:** cytochrome P450, family 4, subfamily A, polypeptide 11; **CYP4B1:** cytochrome P450, family 4, subfamily B, polypeptide 1; **CYP4F2:** cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 2; **CYP4F3:** cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 3; **CYP7A1:** cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1; **CYP8B1:** cytochrome P450, family 8, subfamily B, polypeptide 1; **DDC:** dopa decarboxylase (aromatic L-amino acid decarboxylase); **DPP4:** dipeptidyl-peptidase 4; **DRD1:** dopamine receptor D1; **DRD2:** dopamine receptor D2; **DRD2:** dopamine receptor D2; **DRD3:** dopamine receptor D3; **DRD3:** dopamine receptor D3; **DRD4:** dopamine receptor D4; **DRD5:** dopamine receptor D5; **DTNBP1:** dystrobrevin binding protein 1; **EPHX1:** epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic); **FABP1:** fatty acid binding protein 1, liver; **FGB:** fibrinogen beta chain; **KBP5:** binding protein 5; **FMO1:** flavin containing monooxygenase 1; **FMO3:** flavin containing monooxygenase 3; **FMRI:** fragile X mental retardation 1; **FOS:** FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog; **GABBRs:** gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptors; **GABRA1:** gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 1; **GABRA3:** gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 3; **GABRA6:** gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 6; **GABRA8:** gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptors; **GABRD:** gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, delta; **GABRs:** gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors; **GHI:** growth hormone 1; **GNAS:** GNAS complex locus; **GNB3:** guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3; **GRIAs:** ionotropic glutamate receptors; **GR1K2:** glutamate receptor, ionotropic, kainate 2; **GRIN2A:** glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A; **GRIN2B:** glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B; **GRIN2C:** glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2C; **GRK5:** G protein-coupled receptor kinase 5; **GRM3:** glutamate receptor, metabotropic 3; **GSK3B:** glycogen synthase kinase 3 beta; **GSTA1:** glutathione S-transferase alpha 1; **GSTM1:** glutathione S-transferase mu 1; **GSTM3:** glutathione S-transferase mu 3 (brain); **GSTP1:** glutathione S-transferase pi 1; **GSTT1:** glutathione S-transferase theta 1; **GSTZ1:** glutathione S-transferase zeta 1; **HBB:** hemoglobin, beta; **HDAC1:** histone deacetylase 1; **HDAC2:** histone deacetylase 2; **HDAC3:** histone deacetylase 3; **HDAC8:** histone deacetylase 8; **HDAC9:** histone deacetylase 9; **HFE:** hemochromatosis; **HLA-A:** major histocompatibility complex, class I, A; **HLA-B:** major histocompatibility complex, class I, B; **HNFA4:** hepatocyte nuclear factor 4, alpha; **HRH1:** histamine receptor H1; **HRH2:** histamine receptor H2; **HRH4:** histamine receptor H4; **HRHs:** histamine receptor family; **HSPA1L:** heat shock 70kDa protein 1-like; **HTR1A:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A, G protein-coupled; **HTR1B:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B, G protein-coupled; **HTR1D:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1D, G protein-coupled; **HTR1E:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1E, G protein-coupled; **HTR2A:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, G protein-coupled; **HTR2B:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2B, G protein-coupled; **HTR2C:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C, G protein-coupled; **HTR2K:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2K, G protein-coupled; **HTR2s:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptors, family 2; **HTR3A:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3A, ionotropic; **HTR3B:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B, ionotropic; **HTR3C:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3C, ionotropic; **HTR5A:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 5, G protein-coupled; **HTR6:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 6, G protein-coupled; **HTR7:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 7, adenylate cyclase-coupled; **HTRs:** 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptors; **HTT:** huntingtin; **ICAM1:** intercellular adhesion molecule 1; **IFNA1:** interferon, alpha 1; **IFNG:** interferon, gamma; **IGF1:** insulin-like growth factor 1 (somatomedin C); **IL10:** interleukin 10; **IL1B:** interleukin 1, beta; **IL1RN:** interleukin 1 receptor antagonist; **IL6:** interleukin 6; **KCNE1:** potassium channel, voltage gated subfamily E regulatory beta subunit 1; **KCNE2:** potassium channel, voltage gated subfamily E regulatory beta subunit 2; **KCNH2:** potassium channel, voltage gated eag related subfamily H, member 2; **KCNH2:** potassium channel, voltage gated eag related subfamily H, member 2; **KCNJ11:** potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11; **KCNQ1:** potassium channel, voltage gated KQT-like subfamily Q, member 1; **LEP:** leptin; **LEPR:** leptin receptor; **LIPC:** lipase, hepatic; **LPL:** lipoprotein lipase; **MAOA:** monoamine oxidase A; **MAOB:** monoamine oxidase B; **MCHR1:** Melanin-concentrating hormone receptor 1; **MET:** MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase; **MTHFR:** methyltetrahydrofolate reductase (NAD(P)H); **MTNR1A:** melatonin receptor 1A; **NAGS:** N-acetylglutamate synthase; **NNMT:** nicotinamide N-methyltransferase; **NQO1:** NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; **NR1I2:** NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; **NR1I2:** nuclear receptor subfamily 1, group I, member 2; **NR1I3:** nuclear receptor subfamily 1, group I, member 3; **NR3C1:** nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor); **NR3C2:** nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2; **NTRK1:** neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1; **NTRK2:** neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2; **OGDH:** oxoglutarate dehydrogenase; **ORM1:** orosomucoid 1; **OTC:** ornithine carbamoyltransferase; **PDE5A:** phosphodiesterase 5A, cGMP-specific; **PONI:** paraoxonase 1; **POR:** P450 (cytochrome) oxidoreductase; **PPARA:** Peroxisome proliferator-activated receptor alpha; **PPARD:** Peroxisome proliferator-activated receptor delta; **PPARG:** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; **PPARGC1A:** peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha; **PRKAB1:** protein kinase, AMP-activated, beta 1 non-catalytic subunit; **PSEN1:** presenilin 1; **PSEN2:** presenilin 2; **PTGES:** prostaglandin E synthase; **PTGS1:** prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); **PTGS2:** prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); **RB1:** retinoblastoma 1; **RFC1:** replication factor C (activator 1), 145kDa; **RGS2:** regulator of G-protein signaling 2; **RGS4:** regulator of G-protein signaling 4; **RGS7:** regulator of G-protein signaling 7; **RXRA:** retinoid X receptor, alpha; **SCL6A4:** solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 4; **SCN1A:** sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit; **SCN2A:** sodium channel, voltage gated, type II alpha subunit; **SCN3A:** sodium channel, voltage gated, type III alpha subunit; **SCN5A:** sodium channel, voltage gated, type V alpha subunit; **SCNs:** sodium channels, voltage gated; **SCNs:** voltage gated sodium channel family; **SIGMAR1:** sigma non-opioid intracellular receptor 1; **SLC10A1:** solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter), member 1; **SLC12A3:** solute carrier family 12 (sodium/chloride transporter), member 3; **SLC22A1:** solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 1; **SLC22A16:** solute carrier family 22 (organic cation/carnitine transporter), member 16; **SLC22A2:** solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 2; **SLC22A3:** solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 3; **SLC5A5:** solute carrier family 5 (sodium/iodide cotransporter), member 5; **SLC6A2:** solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 2; **SLC6A3:** solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 3; **SLC6A4:** solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 4; **SLC01A2:** solute carrier organic anion transporter family, member 1A2; **SLC01B1:** solute carrier organic anion transporter family, member 1B1; **SLC018A2:** solute carrier organic anion transporter family, member 18A2; **SLC01B3:** solute carrier organic anion transporter family, member 1B3; **SLC02B1:** solute carrier organic anion transporter family, member 2B1; **SLC03A1:** solute carrier organic anion transporter family, member 3A1; **SMN2:** survival of motor neuron 2, centromeric; **SPG7:** spastic paraplegia 7 (pure and complicated autosomal recessive); **STAT3:** signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor); **SULT1A1:** sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1; **SULT1C2:** sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 2; **SULT2A1:** sulfotransferase family, cytosolic, 2A, dehydroepiandrosterone (DHEA)-preferring, member 1; **TBX21:** T-box 21; **TBXAS1:** thromboxane A synthase 1 (platelet); **TGFB1:** transforming growth factor, beta 1; **TMEM163:** transmembrane protein 163; **TNF:** Tumor necrosis factor; **TP53:** tumor protein p53; **TPH1:** tryptophan hydroxylase 1; **TPH2:** tryptophan hydroxylase 2; **TPMT:** thiopurine S-methyltransferase; **TRNK:** mitochondrially encoded tRNA lysine; **TSPO:** translocator protein (18kDa); **UGT1A1:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1; **UGT1A10:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A10; **UGT1A3:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3; **UGT1A4:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A4; **UGT1A6:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6; **UGT1A7:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A7; **UGT1A9:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A9; **UGT2B10:** UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B10; **UGT2B15:** UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B15; **UGT2B4:** UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B4; **UGT2B7:** UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7; **UGTs:** UDP glucuronosyltransferase family.

Referencias

- Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.
- 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, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development*. Qing Y (Ed). *Methods in Molecular Biology*, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022).



euroespes
health



Voces

El cirio desolado. Miguel Nieto

El cirio no procesiona desde hace años. Es viejo, lo que no constituye un secreto para nadie, menos para sí mismo, pero le dolió que lo repudiaran como si fuera un desecho de otra época, un cirio de chorreras amarillas y palo renegrido que ya no tiene sitio en esta otra, tan ufana. El enfado le duró lo justo. Le queda poca llama y escasas esperanzas de alumbrar más allá de su propio halo, de esa tenue lágrima de luz acorde con estos tiempos desesperanzados que nos hemos dado por vivir. La tragedia del mundo sigue igual, imparable hacia el sinsentido, así que, calladito, desolado, por estas fechas se asoma a un mundo que recuerda más caritativo.

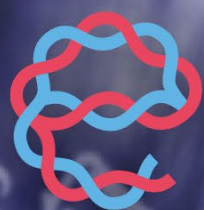
Hace tiempo que no huele a incienso en las calles y templos de medio mundo, aunque los botafumeiros de los monagos no paren de pendular, porque el horror —bien lo sabe el cirio— no huele a incienso. Ni a cera requemada. Y el horror lo invade todo. El incienso se usa de cuando, durante siglos, las iglesias se llenaban de siervos tan pobres como malolientes. La indigencia apesta. Molesta a quienes rigen los destinos de almas y haciendas, y se necesita enmascararla. El cirio dice que andamos igual, que el horror huele a podrido y que no hay fragancia que lo encubra. Al mal, tampoco. El hambre, quizá el mayor horror más allá de la sangre derramada, huele a muerte. A muerte de niño escarnecido. Pero siempre hay un peldaño más en esta escalada de la infamia. La tragedia de Sudán es inconmensurable pero nunca como en Gaza tantos niños, tantos a la vez y en tan breve espacio de tiempo están sentenciados a la hambruna. Y a diez kilómetros, bloqueadas, caravanas de comida esperan sin esperanza que un samaritano se pase por allí.

¿A qué huele el horror? ¿A qué huele para que nos pase tan inadvertido? No hace nada, cuando lo de Vietnam, el horror olía a napalm. Antes, cuando las grandes guerras, quizá a cordita y a gas mostaza. Pero ahora, ¿A qué huele la muerte en masa en un auditorio de Moscú? ¿A qué huele la muerte indefensa en Palestina? ¿O en Siria? ¿O en Yemen? ¿A qué huele el hambre en Etiopía? ¿Cuánto atufa un niño sin sudario, un viejo sin horizonte, una madre sin consuelo, un desplazado sin patria? ¿Cuánto hiede el mal?

El horror no tiene rostro. Quizá de lo inmenso que es, no le caben tantos. Cómo verlo si ni lo miramos ¿Quizá porque duele? ¿Mejor lo dejamos estar? ¿El horror se torna invisible porque nos queda lejos? ¿Consentimos el dolor remoto, que activamos por control remoto? No hace falta una calima que lllore ladrillo para cerrar los ojos, no sea que nos entre una mota de compasión. La compasión, esa que de tanto repetir que tu mano izquierda no vea lo que hace tu derecha, se diluye. La compasión gasta lágrimas secas. También en Semana Santa.

El cirio, cuando era joven e inexperto, se movía entre sayones rasposos: oración, penitencia y silencio para llorar a los desamparados, que nunca recuerda fueran tantos. O igual, sí. Igual en tiempos pasados eran más, pero éstos de ahora son los nuestros. Hermanos en la desgracia, pero cada cual con la suya. El mal ajeno pesa menos. El cirio se ha vuelto piedra —lo sabe— y hace tiempo que perdió el tacto. Por no sentir, ya ni distingue ni el roce del terciopelo. Tampoco oye las campanas de los tronos, ni los metales fúnebres de las bandas engalanadas como antaño, como cuando las otras guerras. Las otras hambres. Las otras muertes. El mismo mal. Ni este cirio desolado, ni toda la cera del mundo parecen alumbrar una tímida esperanza.

Llueve barro, los mantos se manchan y la llama de los cirios se apaga. Menos lustre en una Semana Santa en la que se reza, se pide perdón por nuestros pecados y el Papa no tiene ni ánimo ni voz para la homilía de Ramos. Silencio ¿No tenemos remedio? Quién sabe. El cirio desolado que ya no procesiona se encomendará el domingo al cirio Pascual, el padre de todos los cirios. Su última esperanza, aunque no le arrienda la ganancia.



eurospes
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. Pharmacoeugenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. 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



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





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

Sta. Marta de Babío, 15165-Bergondo, A Coruña, España

Tel.: +34-981-780505

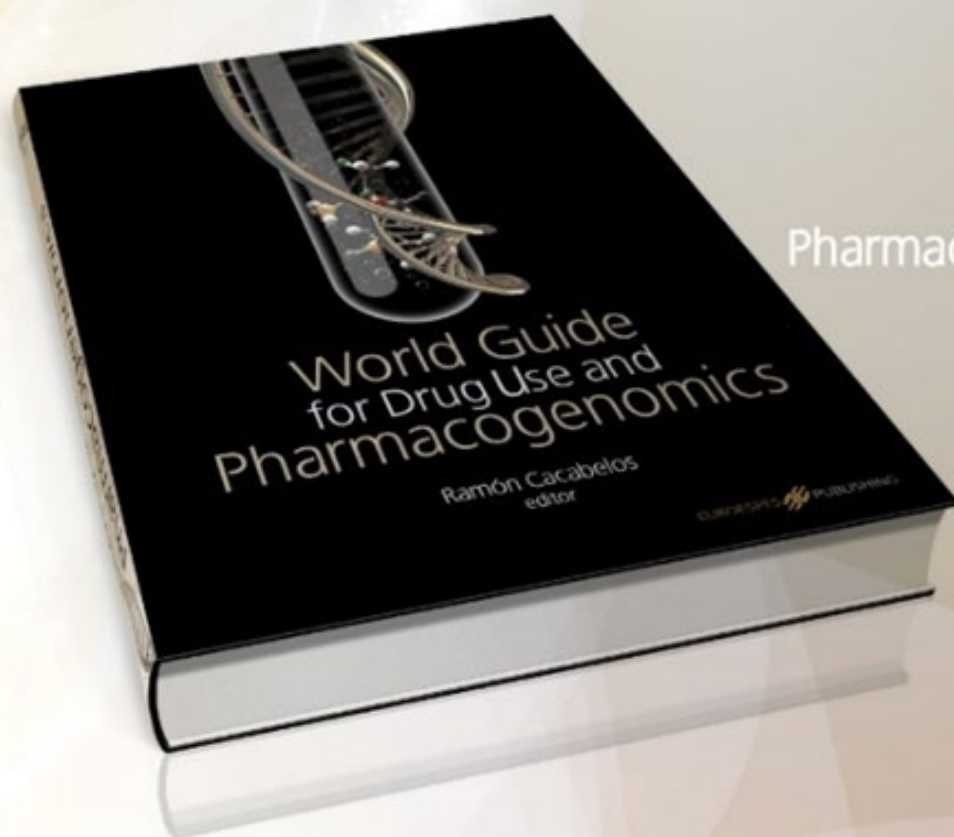
E-Mail: info@euroespes.com

www.euroespes.com



World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci. (Editor)
Professor of Genomic Medicine



Content

Drugs

(7,750 entries)

Brand Names

(31,750 entries)

Pharmacological Categories

(1,891 entries)

Genes and Aliases

(4,450 entries)

Diseases and

Medical Terms

(9,200 entries)

*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

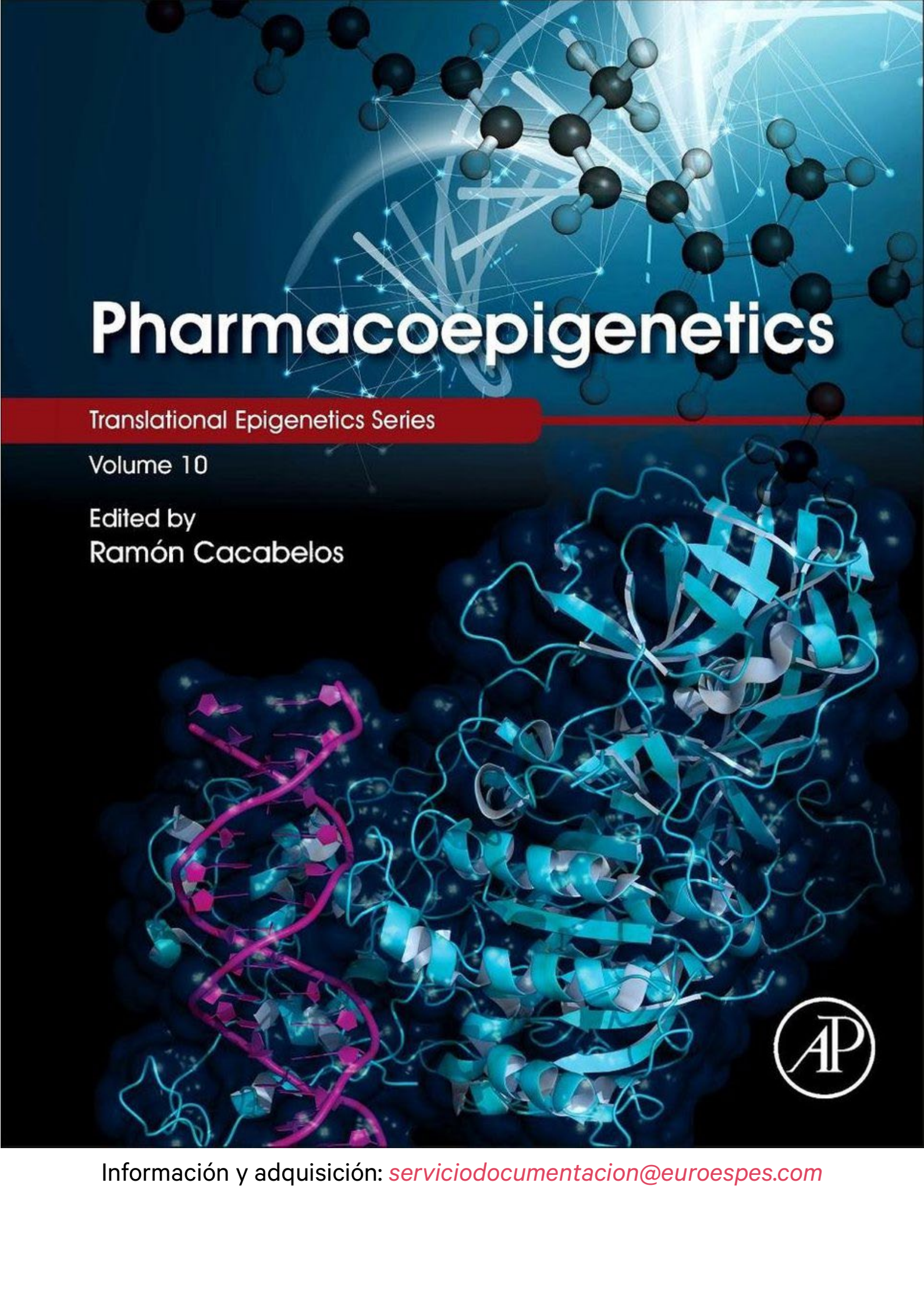
OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

Información y adquisición: serviciodocumentacion@euroespes.com

The background of the cover features a complex molecular structure with black and white spheres representing atoms, connected by lines. A network of blue and white nodes and lines is overlaid on the molecular structure, suggesting a complex biological or chemical system. The overall color scheme is dark blue and black, with highlights from the molecular structure and network diagram.

Pharmacoepiggenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

“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