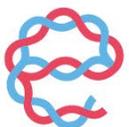




euroespes
health

Boletín Médico
Medical Journal
Vol. 40 - Julio 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 Julio

Entre Ciencia y Arte

Brevialia

Plataforma integral para imagen molecular multiescala y fenotipado del cerebro humano
Nuevos Pesticidas con Bioingeniería de ARN
Organoides Cerebrales Quiméricos
Las oxilipinas de las células piroptóticas actúan como promotores de la reparación tisular
Mecanismos sensoriales del placer sexual
Las hormigas se amputan las piernas para evitar infecciones
Piernas Biónicas
Longevidad de los Ovocitos
Traducción automática neuronal a 200 idiomas
Atlas de la médula espinal y terapia génica en lesiones medulares
Estados Unidos presenta acusación de fraude contra científico de CUNY que ayudó a desarrollar fármacos contra el Alzheimer
A los perros no le gustan las tortugas marinas
El microbioma afecta la mielinización cerebral
Codificación semántica durante la comprensión del lenguaje con resolución unicelular
Anticoncepción masculina reversible mediante inhibición dirigida de la serina/treonina quinasa 33
Reglas para cultivar modelos de embriones en laboratorio
La amígdala cortical consolida una memoria a largo plazo transmitida socialmente
La señalización de adenosina a los astrocitos coordina el metabolismo y la función del cerebro

Enfermedad de Alzheimer

El anticuerpo monoclonal Donanemab contra el Alzheimer
Pleiotropía de APOE en la enfermedad de Alzheimer
La modulación farmacológica de las septinas restaura la homeostasis del calcio y es neuroprotectora en modelos de enfermedad de Alzheimer
Editor epigenómico para frenar la producción de priones en la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob

Enfermedad de Parkinson

El Autismo triplica el riesgo de Parkinson

Esclerosis Múltiple

La neuropatobiología de la esclerosis múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Orientaciones del Miami Framework para ELA y otros trastornos neurodegenerativos

Esquizofrenia

Transcriptómica de la corteza prefrontal en la esquizofrenia

Depresión

Disección de la biología de sistemas del trastorno de estrés postraumático y el trastorno depresivo mayor en regiones del cerebro
Ketamina para la Depresión

Ansiedad

La FDA rechaza la terapia con MDMA (Éxtasis) para el trastorno de estrés postraumático

Trastornos de adicción

Un nuevo fármaco potencia y prolonga el efecto de Naloxona
Distintos conjuntos de μ -opioides desencadenan un refuerzo de fentanilo positivo y negativo
Plasticidad mielínica en el área tegmental ventral para la recompensa a opioides
Farmacología estructural y potencial terapéutico de las 5-metoxitriptaminas
Regulador de la recompensa a opiáceos en la corteza prefrontal ventral

Trastornos del sueño

Plasticidad mielínica en el área tegmental ventral para la recompensa a opioides

Farmacología estructural y potencial terapéutico de las 5-metoxitriptaminas
Regulador de la recompensa a opiáceos en la corteza prefrontal ventral

Trastornos cerebrovasculares

La soledad aumenta el riesgo de Ictus

Migraña

Nuevos hallazgos en el mecanismo nociceptivo de la Migraña

Epilepsia

Inteligencia artificial en epilepsia

Trastornos del Neurodesarrollo

Diferentes visiones del Autismo

Elementos reguladores del desarrollo cerebral

Atlas genómico del desarrollo cerebral y vulnerabilidad neuropsiquiátrica

Transcriptómica del Lóbulo Prefrontal Humano

Huellas de Autismo en Genómica Unicelular

La diversidad de isoformas del desarrollo en la neocorteza humana informa sobre mecanismos de riesgo neuropsiquiátrico

Aging

Senescencia Celular

Envejecimiento Cerebral

Cáncer

El cáncer de pulmón declina con la edad

Un corredor para las metástasis cerebrales del cáncer de mama

La obesidad induce PD-1 en los macrófagos para suprimir la inmunidad antitumoral

El microbioma intestinal interfiere con la inmunoterapia anti-tumoral

Transcriptoma dependiente de KRAS y ERK en cánceres con mutaciones de KRAS

Linfoterapia (Lifileuce) contra Melanoma

Enfermedades Cardiovasculares

Bradicardia operante

Enfermedades Metabólicas

¿Por qué los fármacos adelgazantes te hacen sentir harto?

¿Aumenta la Fertilidad con Ozempic?

Nuevos fármacos y copias más baratas de agentes anti-obesidad en India y China

Artemisininas en Ovario Poliquístico

Enfermedades Infecciosas

A vueltas con COVID persistente

Vacunas duales COVID-Influenza

Los viajes pagados no promueven la vacunación en Estados Unidos

Lolamicina: Un antibiótico gramnegativo selectivo que protege el microbioma intestinal

Las infecciones resistentes a los medicamentos tienen más probabilidades de afectar a las mujeres

Genómica

Genómica Unicelular

El genoma más grande encontrado hasta la fecha

Arquitectura genómica del arroz

Sabotaje inmunológico de la Terapia Génica

Ingeniería genómica en plantas

Edición genómica a gran escala

Impulsores genéticos y selección celular en la pérdida del cromosoma X del mosaico femenino

Secuencia completa y análisis comparativo de los cromosomas sexuales de los simios

Genomas antiguos revelan conocimientos sobre la vida ritual en Chichén Itzá

Secretos de los donantes de ADN en Estonia

Aprobación de omaveloxolona para la ataxia de Friedreich

Farmacogenómica

Farmacogenómica de Depresión y Psicosis

Mecanismo molecular del transporte de colina y etanolamina en humanos

Epigenética y FarmacoEpigenética

Silenciamiento genético priónico en cerebro

Editar Genomas a capricho

La dieta del padre influye en la salud metabólica del hijo a través del ARN del espermatozoide

La posición nuclear y la producción local de acetil-CoA regulan el estado de la cromatina

La regulación genética de la accesibilidad a la cromatina específica del tipo celular da forma a la etiología de la enfermedad cerebral

Reconstitución *in vitro* de reprogramación epigenética en la línea germinal humana

Seminario

Niveles reducidos de óxido nítrico en demencias Asociación con otros biomarcadores sanguíneos de Alzheimer. *Lola Corzo Vázquez*

Voces

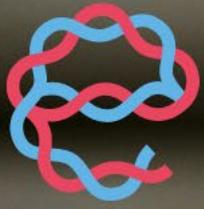
Hielo hundido. *Miguel Nieto*

Alcachofas pochas. *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



euroesper
health



Editorial

Entre Ciencia y Arte

No hay medicina sin médicos ni médicos sin medicina, por el momento; puede que en un futuro llegue a haber medicina sin médicos, con amables robots andróides ejerciendo de eficientes galenos. Medicina y médicos evolucionan en el tiempo, bajo presión de las circunstancias, de las necesidades y de las modas. **August Bier**, cirujano alemán pionero de la anestesia espinal, decía en uno de sus aforismos que “la medicina es como una mujer que cambia con la moda”.

El interés por la salud es consustancial a la vida y la lucha contra la enfermedad es instintual en cualquier especie. En este contexto, un proverbio búlgaro dice que “la naturaleza, el tiempo y la paciencia son los tres grandes médicos”; mientras que un proverbio chino añade que “la medicina solo puede curar enfermedades curables, y no siempre”.

El médico suizo -y padre de la Alquimia-, **Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim**, más conocido como **Paracelso**, escribió en su obra *Die grosse Wundartznei*, “la medicina no es sólo una ciencia; también es un arte. No consiste en mezclar pastillas y apósitos; se trata de los procesos mismos de la vida, que deben entenderse antes de poder guiarlos”. En un análisis crítico sobre la medicina en uno de sus trabajos más destacados, *The Advancement of Learning*, **Francis Bacon** decía: “La medicina es una ciencia que ha sido más profesada que trabajada y, sin embargo, más trabajada que avanzada; el trabajo se desarrolló, a mi juicio, más en círculo que en progresión”. Esta valoración de Bacon tiene sentido atendiendo a la evolución tórpida de la medicina, siglos de estancamiento amarrada a los dogmas de Galeno y sus seguidores, hasta la revolución de Vesalio en el Renacimiento, y el primitivismo metodológico de muchos de sus procedimientos intervencionistas, aparte de la influencia negativa de la religión, como freno al progreso médico. Para el médico francés **Jean Nicolas Corvisart des Marets**, famoso por su traducción de la obra de **Leopold Auenbrugger**, *Inventum Novum*, del latín al francés, la medicina era un arte conjetural.

Como en la mayoría de las actividades humanas, incluida la política, el mundo ha estado siempre dividido en cuanto a opiniones sobre la medicina, con la mitad a favor y la mitad en contra, desde **Hipócrates** (460-370 a.C.) y **Galeno** (129-216 d.C.) hasta nuestros días. Para **Platón** (427-347 a.C.), un día de optimismo, la medicina era un arte, que atendía a la naturaleza y constitución del paciente, y que tenía principios de acción y razón en cada caso. En otro momento -cargado de romanticismo pedagógico- manifestó: “Y esto es lo que tiene que hacer el médico, y en esto consiste el arte de la medicina: porque la medicina puede considerarse generalmente como el conocimiento de los amores y deseos del cuerpo, y de cómo satisfacerlos o no; y el mejor médico es aquel que sabe separar el amor hermoso del malo, o convertir uno en otro; y aquel que sabe erradicar e implantar el amor, según sea necesario, y puede reconciliar los elementos más hostiles de la constitución y hacerlos amigos amorosos, es un médico hábil”. Un poco más tarde, **Plutarco** (46-120), en la biografía de Demetrios decía que “la medicina para producir salud tiene que examinar la enfermedad”, cosa que es discutible.

El enciclopedista romano **Celso** (25 a.C.-50 d.C.), en su *De re medicina*, anticipándose en siglos a Covisart des Marets, decía: “El arte de la medicina realmente necesita razonamiento... porque éste es un arte conjetural. Sin embargo, en muchos casos no sólo fallan las conjeturas, sino también la experiencia”. Su contemporáneo, **Quintiliano (Marcus Fabius Quintilianus, 35 a.C.-96 d.C.)**, gran maestro de retórica, no tuvo que estrujar mucho sus neuronas para decir que “la medicina llega muy tarde para los muertos”.

Del gran maestro persa **Rhazes (Ar-Razi, 865-928)**, en su Historia de la Medicina, se extrae: “La verdad en medicina es una meta inalcanzable, y el arte tal como se describe en los libros está muy por debajo del conocimiento de un médico experimentado y reflexivo”; frase que hoy firmaría cualquiera sin restarle novedad.

De la sabiduría de **Maimónides (Moses ben Maimon, 1135-1204)** se desprende la siguiente reflexión: “La práctica médica no consiste en tejer y trabajar con las manos, sino que debe estar inspirada en el

alma, llena de comprensión y equipada con el don de una aguda observación; todo esto, junto con un conocimiento científico preciso, son requisitos indispensables para una práctica médica competente”.

En el volumen II de *Miscellaneous and Posthumous Works*, se atribuye a **Henry Thomas Buckle** el dicho: “Entre las artes, la medicina, por su eminente utilidad, debe ocupar siempre el lugar más alto”. Según el reformador protestante **Martín Lutero**, “la medicina enferma a la gente, las matemáticas entristecen a las personas y la teología las convierte en pecadoras”. No hace mucho, en 1965, en el número 9 del *Resident Physician*, **Sir George W. Pickering**, un *Regius Professor of Medicine* en la Universidad de Oxford, fallecido en 1980, todavía sostenía que “la medicina aún no está liberada de la idea medieval de que la enfermedad es resultado del pecado y debe ser expiada mediante la mortificación de la carne”.

En una charla, el 23 de marzo de 1914, el político liberal británico **Sir James Bryce**, embajador en Estados Unidos, llegó a decir: “La medicina es la única profesión que trabaja incesantemente para destruir la razón de su propia existencia”. Por su parte, el escritor francés **Gilles Ménage** ironizaba en *Menagiana*: “La medicina puede definirse como el arte de la ciencia de mantener callado al paciente con frívolas razones de su enfermedad y entretenerlo con remedios buenos o malos hasta que la naturaleza lo mata o lo cura”. En un apartado de *Prejudices*, titulado *Types of Men: the Physician*, el periodista **H.L. Mencken** razonaba: “Seguramente el objetivo de la medicina no es hacer virtuosos a los hombres; es salvaguardarlos y rescatarlos de las consecuencias de sus vicios”.

En una carta de **Thomas Jefferson** al **Dr. Caspar Wistar**, del 21 de junio de 1807, el presidente norteamericano le discutía al famoso médico: “Los únicos fundamentos seguros de la medicina son el conocimiento íntimo del cuerpo humano y la observación del efecto de las sustancias medicinales sobre él”. En pureza -salvando cierto grado de sofisticación-, la medicina no ha cambiado mucho.

Tras una tragedia yatrogénica, allá por los años 1930, **Arthur L. Bloomfield** anunció en un comunicado personal: “Todo hospital debería tener una placa en la entrada de médicos y estudiantes que indicase: Hay algunos pacientes a los que no podemos ayudar; no hay ninguno a quien no podamos hacer daño”.

Siendo Príncipe de Gales, el hoy Rey de Inglaterra, decía: “Todo el imponente edificio de la medicina moderna es como la célebre torre de Pisa: ligeramente desequilibrada”. Entre las muchas y variadas opiniones que se pueden encontrar sobre la medicina a lo largo de los siglos, destacan algunas curiosidades. Para el médico británico **Humphrey Rolleston**, “la medicina es una profesión noble, pero un mal negocio”, mientras que para **John Coakley Lettson**, según una carta escrita a un amigo el 6 de septiembre de 1791, “la medicina no es una profesión lucrativa; es divina”. En su autobiografía, **Benjamin Rush** dice que “la medicina es una profesión de esclavos”. El gran **George Bernard Shaw**, en el *Preface on Doctors* para su obra *The Doctor's Dilemma*, escribe: “La ciencia médica todavía está muy imperfectamente diferenciada de la brujería curandera”. Para **Jerome Tarshis**, “la historia de la medicina es una historia de asombrosa estupidez y sorprendente inteligencia”. En *The Second Sin*, el psiquiatra norteamericano **Thomas Szasz** pone un toque de ironía y humor: “Antiguamente, cuando la religión era fuerte y la ciencia débil, los hombres confundían la magia con la medicina, y ahora, cuando la ciencia es fuerte y la religión débil, los hombres confunden la medicina con la magia”.

Tradicionalmente, la medicina siempre ha sido resistente al cambio, tanto en procedimientos como en actitudes frente a la enfermedad. **Oliver Wendell Holmes**, uno de los padres de la medicina norteamericana del siglo XIX, refiriéndose a *Currents and Counter-Currents in Medical Science*, escribía en sus *Medical Essays*: “Es muy difícil sacar algo de la mano muerta de la tradición médica”. Al mismo tiempo, siendo veleta de la moda, la medicina siempre careció de suficiente personalidad para mantener un estilo estable. **Holmes** lo expresa así: “La verdad es que la medicina, supuestamente basada en la observación, es tan sensible a las influencias externas, políticas, religiosas, filosóficas, imaginativas, como lo es el barómetro de los cambios de densidad atmosférica”. Confrontando naturaleza y arte médico, Holmes dice: “La naturaleza, en lenguaje médico, a diferencia del arte, significa confianza en las reacciones del sistema vivo frente a las impresiones normales y ordinarias.

Arte, en el mismo lenguaje, significa un recurso intencional a impresiones anormales extraordinarias para el alivio de una enfermedad”. Abundando sobre el tema, **Peter Mere Latham**, poeta y ensayista norteamericano, escribía en *Diseases of the Heart*: “La medicina es una extraña mezcla de especulación y acción. Tenemos que cultivar una ciencia y ejercer un arte. Las llamadas de la ciencia dependen de nuestro ocio y de nuestra elección; las llamadas a la práctica son de emergencia y necesidad diaria”.

La medicina es frágil ante la presión mediática y el marketing industrial y farmacéutico. “La lanceta era la varita mágica de la edad oscura de la medicina”, confesaba **Holmes** en *Some of My Early Teachers*. La debilidad de carácter la hace sucumbir a la seducción de la industria, hasta el extremo de que autores, como **Eric Hodgins**, lleguen a decir: “Un medicamento milagroso es cualquier medicamento que haga lo que dice su prospecto”; detrás de lo cual hay un larvado pensamiento veterinario (donde uno decide por un millón), sin cabida a la diversidad humana ni al criterio personalizado del médico; consumo a granel, siguiendo el protocolo que marca el vendedor con la bendición del regulador.

Cuando la medicina se decantaba por el arte, por carecer de ciencia, la opinión dominaba a la documentación; y la falta de autocrítica alimentaba la crítica a la competencia, a los disidentes, a los heterodoxos, a los que rompían tradiciones y se arriesgaban a subir a los trenes del progreso, que paraban poco tiempo en las estaciones de la ciencia. Con esos mimbres -no muy diferentes a los de ahora- “es innecesario -quizás peligroso- en medicina ser demasiado listo”, como decía **Sir Robert Hutchison** en un número de *The Lancet* de 1938. La medicina y sus mercaderes han promocionado la solución química y/o mecánica a problemas biológicos y mentales. Así **Max Lerner** critica el método en *The Unfinished Country*: “Cuando compras una pastilla y compras la paz con ella, te condicionas a soluciones baratas en lugar de soluciones profundas”.

En el momento actual, la medicina -siempre en transición- tiene que dar un salto cualitativo de enorme trascendencia. **Christiaan Neethling Barnard**, el cirujano sudafricano que pasó a la historia por haber sido el primero en realizar un trasplante de corazón humano el 3 de diciembre de 1967, defendía que “el objetivo principal es aliviar el sufrimiento y no prolongar la vida; y si el tratamiento no alivia el sufrimiento, sino que sólo prolonga la vida, ese tratamiento debe suspenderse”. En el medio siglo que siguió a este gran acontecimiento médico, la evolución de la ciencia médica ha sido espectacular. La caracterización del genoma humano y el desarrollo de nuevos conocimientos, de mano de la genómica estructural y funcional, la transcriptómica, la epigenética, la proteómica y la metabolómica -junto con la bioinformática, la robótica y la inteligencia artificial- han puesto en bandeja a la medicina moderna una nueva gama de herramientas y procedimientos que nos permiten alcanzar estándares predictivos y preventivos nunca soñados en medicina. Sin duda, en la historia de la medicina, el descubrimiento y caracterización del genoma humano, ha sido el acontecimiento científico más importante desde el Renacimiento, detrás del cual hay un ejército de genios liderados por **Gregor Mendel** (1822-1884), monje austriaco y padre de la genética; **James Watson** (1928-) y **Francis Crick** (1916-2004), biólogos moleculares que descubrieron la estructura de la doble hélice del ADN en 1953; **Rosalind Franklin** (1920-1958), química y cristalógrafa inglesa que realizó un trabajo fundamental sobre la estructura del ADN, trabajo esencial para el descubrimiento de la doble hélice; **Frederick Sanger** (1918-2013), químico británico que desarrolló el método de secuenciación de ADN, primer método utilizado para secuenciar el genoma humano; receptor de dos premios Nobel de química; **Francis Collins** (1950-), genetista estadounidense que dirigió el Proyecto Genoma Humano y completó la secuenciación del genoma humano en 2003; **Eric Lander** (1957-), biólogo molecular estadounidense que fue uno de los líderes del Proyecto Genoma Humano; **Craig Venter** (1946-), biólogo y empresario estadounidense, presidente fundador de Celera Genomics, famoso por arrancar su propio Proyecto Genoma Humano en 1999, al margen del consorcio público, con propósitos comerciales y utilizando la técnica “shotgun sequencing”; y otros muchos, centenares, sin cuya multidisciplinariedad hoy sería imposible llevar a cabo un megaproyecto como el del genoma humano.

Sobre las vacunas -que salvaron muchas vidas- **Samuel Butler** llegó a decir que “la vacunación es el sacramento médico correspondiente al bautismo”. En este campo destacaron genios como **Edward Jenner** (1749-1823), médico inglés que se considera el "padre de la vacunación" por su desarrollo de la vacuna contra la viruela; **Louis Pasteur** (1822-1895), microbiólogo francés que desarrolló vacunas contra el ántrax, la rabia y el cólera, y desarrolló la técnica de pasteurización; **Robert Koch** (1843-1910), médico alemán que identificó la bacteria que causa el ántrax y desarrolló una vacuna para combatirla, aparte de Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus descubrimientos sobre la tuberculosis; **Jonas Salk** (1914-1995), virólogo estadounidense que desarrolló la primera vacuna contra la polio; **Albert Sabin** (1906-1993), virólogo estadounidense que desarrolló la vacuna oral contra la polio; **Maurice Hilleman** (1929-2021), virólogo estadounidense que desarrolló vacunas contra la hepatitis B, las paperas, el sarampión, las rubéola y la meningitis meningocócica; **Pierre Trudeau** (1916-2000), médico y político canadiense que desempeñó un papel fundamental en el desarrollo de la vacuna contra la viruela; y **Katalin Karikó** (1961-), bióloga húngara, coinventora de nuevas vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm), usadas prematuramente frente a COVID-19, pero potentes armas inmunobiológicas para combatir diferentes enfermedades en el futuro.

Hoy se puede predecir el riesgo de padecer una enfermedad con décadas de anticipación e intervenir profilácticamente para evitar que esa enfermedad se manifieste o, en el peor de los casos, retrasar su aparición. Esto, que hoy es una realidad, ya lo habían anticipado los hermanos **Charles Horace Mayo** y **William James Mayo**, cofundadores de la reconocida Clínica Mayo junto con los doctores Augustus Stinchfield, Christopher Graham, E. Star Judd, Henry Stanley Plummer, Melvin Millet y Donald Balfour. En *Collected Papers of the Mayo Clinic and Mayo Foundation* de 1913, **Charles H. Mayo** escribió: “La prevención de enfermedades es hoy uno de los factores más importantes en la línea del esfuerzo humano”. Su hermano William era todavía más radical en 1928: “El objetivo de la medicina es prevenir enfermedades y prolongar la vida; el ideal de la medicina es eliminar la necesidad del médico”. Sin llegar a este deseo o ilusión extremista, imposible en la época de los visionarios Mayo, el médico de hoy sí tiene que redefinir su rol: pasar de albañil a capataz de obra. La medicina tiene que pasar de ser preferentemente una actividad reparadora -como todavía lo es hoy- a una actividad predictiva y profiláctica para evitar la enfermedad y preservar la salud, como soñaban los Mayo; para lo cual, el médico del siglo XXI tiene que hacer un profundo reciclaje de conocimientos y cambio de mentalidad profesional. Reparar siempre será necesario porque, irremediablemente, los accidentes y los daños heredados o adquiridos siempre estarán presentes en la vida del ser humano; pero una especie inteligente debe dar prioridad a la prevención sobre la reparación. Otro gran pionero de la prevención fue **Henry E. Sigerist**, profesor francés en Europa y Norteamérica, uno de los más influyentes historiadores de la medicina del siglo XX. En el capítulo 3 de *Medicine and Human Welfare* dice: “La prevención de enfermedades debe convertirse en el objetivo de todo médico”. Otro maestro de medicina, **Maurice B. Strauss** decía en 1964: “La medicina nunca puede abdicar de la obligación de cuidar a los pacientes y de enseñar a cuidarlos”. A los dudosos, les decía: “Si no están interesados en el cuidado de los pacientes, en el fenómeno de la enfermedad en los enfermos, no deberían dedicarse a la clínica médica”.

Retornando a **Paracelso**, en el capítulo 4 de *Seven Defenses* dice: “El arte de curar proviene de la naturaleza, no del médico. Por tanto, el médico debe partir de la naturaleza, siempre con la mente abierta”. En plan irónico, **François Marie Arouet (Voltaire)** decía: “El arte de la medicina consiste en divertir al paciente mientras la Naturaleza cura la enfermedad”.

A pesar del progreso científico -más bien ajeno- y de los eminentes personajes que pusieron cara a los avances médicos, a la medicina le sobró soberbia y le faltó humildad y carácter para postrarse ante el enfermo moribundo y pedirle perdón por su incapacidad para vencer a la muerte. La humildad forzada redime; la humildad natural y espontánea purifica.

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

OUR IN
SS TO
WEEN
Editor's Office
Telephone No. 556
Manager's Office
No. 636
VOL. LXVII, 0. 98

पश्चिमोत्तर
कुचलने का दृढ़ संकल्प
शरणार्थियों की रक्षाके लिए प्रबन्ध
न व लड़कियों को होटाया जायगा
पूर्वी व पश्चिमी पंजाब की
संयुक्त निर्णय

बाबर-सूत्र सम्मेलन
भारत और पाकिस्तान की
सम्मिलित होगी
द्वितीय पंजाब व पश्चिमोत्तर
पंजाब में शरणार्थियों
संख्या से नैवेद्वी

उपद्रवों की महामारी फैलने की सूत्र में अ
सब हत्याकाण्ड फीके पड़े जायें
शरणार्थियों अपने कटु अग्रमवों को अपने तक ही सी
"विश्राय के प्रयत्नों के न केवल प्रयास हीना पर के दिनों को सहचर, पर वरि के
सामग्री पूरी की

Offer By Mr. J
CONGRESS READ
JUST SETTLEMENT
Photo Out by Mr. J

The Hindustan Times

The Hindustan Times
LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN AND CENTRAL INDIA
VOL. LXVII NO. 98
NEW DELHI, WEDNESDAY, APRIL 10, 1947

GANDHIJI'S TALKS WITH THE VICEROY

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

FOUR KILLED IN BENARES STORM
Communication System Broken Down
SHAH MANZIL INCIDENT
SPECIAL TRIBUNAL TO TRY
SPECIAL INVESTIGATION

Partition of Assets And Liabilities

Complete Agreement Reached Between India & Pakistan
Kashmir Issue Not Discussed
Question To Be Decided Later
PATEL'S STATEMENT IN PARLIAMENT

Speedy Evacuation Both Ways Essential

7 Lakhs Evacuated From W. Punjab
PATEL ON GRAVITY OF PROBLEM
UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

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

Sardar Patel said: "It is of the utmost importance that the problem of evacuation should be given the highest priority and that it should be dealt with as soon as possible. It is not possible to delay it for a longer time as it is essential that it should be dealt with as soon as possible. It is not possible to delay it for a longer time as it is essential that it should be dealt with as soon as possible. It is not possible to delay it for a longer time as it is essential that it should be dealt with as soon as possible."

Rapid Return of Peace in Delhi

Maps of Indo-Pakistan Border
Goods Recovered

Big Four Ministers To Fix Date For Peace Conference

Restoration of Peace in Delhi

Need for Amity

Patel's Statement in Parliament

Death Penalty for Possessing Explosives

No Fee Reduction in U.P.

Need for Amity

Patel's Assurance

No Recognition of

Support to Military
Proceding to complete the
recovery of goods and property
lost in the Indo-Pakistan
border area. The Government
is taking steps to ensure
the safety of the border
area and to recover the
goods and property lost
in the border area.

Need for Amity
The Government is taking
steps to ensure the safety
of the border area and to
recover the goods and
property lost in the border
area.

Patel's Assurance
The Government is taking
steps to ensure the safety
of the border area and to
recover the goods and
property lost in the border
area.

No Recognition of
The Government is taking
steps to ensure the safety
of the border area and to
recover the goods and
property lost in the border
area.

Brevialia

Plataforma integral para imagen molecular multiescala y fenotipado del cerebro humano

La caracterización de detalles estructurales, celulares y moleculares finos del cerebro humano es crucial para comprender la función y disfunción del sistema nervioso central. Sin embargo, las limitaciones técnicas han dificultado un análisis exhaustivo del cerebro humano. Como parte de la Red de Censos Celulares de la Iniciativa BRAIN (BICCN), **Park et al.** desarrolló un proceso completo para crear un atlas de células cerebrales humanas con resolución subcelular. Esta plataforma permite a los investigadores de la BICCN examinar el cerebro humano con gran detalle (ver <https://www.science.org/collections/brain-cell-census>) y representa una herramienta de gran valor que potencialmente también es adecuada para muchos otros órganos humanos.

Comprender la función y disfunción de los órganos humanos requiere un mapeo detallado de las arquitecturas anatómicas y moleculares de las células y su conectividad en todos los órganos. Los avances en las tecnologías de imágenes y perfiles moleculares han enriquecido enormemente nuestra comprensión de las regiones funcionales y la organización anatómica de las células y sus propiedades moleculares dentro de los órganos humanos. Sin embargo, todavía nos faltan tecnologías que nos permitan capturar propiedades multiómicas a múltiples escalas de células individuales y su conectividad en todo el órgano de una manera holística.

Park y colegas desarrollaron una plataforma tecnológica escalable para el mapeo simultáneo de la estructura de todo el órgano y características de alta dimensión, incluida información molecular, morfológica y de conectividad, de células adquiridas del mismo tejido. La plataforma consta de un dispositivo mecánico que permite el corte de tejido para preservar la conectividad, una técnica química para diseñar propiedades fisicoquímicas del tejido para permitir imágenes moleculares multiplexadas a múltiples escalas y una herramienta computacional para el mapeo de proyectos unicelulares. Los autores integraron completamente las herramientas mecánicas, químicas y computacionales para permitir el fenotipado molecular multiescala altamente multiplexado de tejidos a escala de órganos humanos.

MEGAtome (vibratomo de gran tamaño y sin abrasión mejorado mecánicamente) permitió el corte preciso de sistemas biológicos ultragrandes y al mismo tiempo minimizó la pérdida de información de conectividad, gracias al sistema de múltiples grados de libertad (DOF) que optimiza el control de vibración de la cuchilla. El corte de MEGAtomos y las imágenes de láminas de luz facilitaron el mapeo molecular de alto rendimiento de muestras a escala ultragrande, como placas coronales intactas de cerebro humano y conjuntos de órganos animales a escala de cohorte. El método integrado de procesamiento de tejidos a base de hidrogel llamado mELAST (hidrogel de tejido estirable con enlace enredado magnificable) transformó los tejidos biológicos en hidrogeles elásticos, transparentes y expandibles, preservando al mismo tiempo biomoléculas endógenas y arquitecturas celulares nanoscópicas. Combinado con un enfoque de tinción rápida mediado por SWITCH (control de todo el sistema del tiempo de interacción y cinética de productos químicos), mELAST permitió obtener imágenes multiescala altamente multiplexadas de tejidos cerebrales humanos intactos. UNSLICE (unificación de tejidos cortados vecinos mediante la vinculación de puntos finales de fibras cortadas interconectadas) facilitó un registro preciso entre losas para reconstruir bloques de tejido cortados a nivel de fibra única utilizando fibras específicas de tipos de células inmunomarcadas como puntos de referencia. La naturaleza iterativa de esta estrategia permitió que la precisión del mapeo de conectividad continuara mejorando a medida que aumentaba la dimensionalidad de los conjuntos de datos. Aplicaron la plataforma tecnológica integrada para analizar la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA) humana en múltiples escalas, revelando diversas características patológicas que incluyen diferencias en las distribuciones de tipos celulares, características morfológicas, orientaciones de fibras neuronales y distribuciones de sinapsis químicas. Aprovechando UNSLICE,

demonstraron un mapeo de proyección neuronal escalable con resolución de una sola fibra en cerebros humanos, revelando patrones de proyección de fibras nerviosas que expresan proteínas patológicas.

Esta plataforma tecnológica permite el fenotipado estructural y molecular escalable y totalmente integrado de células en tejidos a escala del cerebro humano con una resolución y velocidad sin precedentes. Esta plataforma potenciará el análisis holístico de una gran cantidad de cerebros humanos y animales, facilitando así nuestra comprensión de las homologías entre especies, las variaciones poblacionales y las características específicas de las enfermedades. Además, este enfoque permite el mapeo de proyectos de una sola neurona y su integración con perfiles de expresión molecular. Esta característica distintiva nos permitirá dilucidar los principios de organización de los circuitos neuronales y sus alteraciones específicas de las enfermedades en los cerebros humanos, avanzando así en nuestra comprensión de los mecanismos de las enfermedades.

Park J et al. Integrated platform for multiscale molecular imaging and phenotyping of the human brain. Science, 2024; 14 Jun 2024, Vol 384, Issue 6701. DOI: [10.1126/science.adh9979](https://doi.org/10.1126/science.adh9979)

Nuevos Pesticidas con Bioingeniería de ARN

Erik Stokstad plantea en *Science* el uso de insecticidas hechos de RNA como una alternativa segura y eficaz para combatir las plagas vegetales. La mayoría de los insecticidas comerciales actualmente en el mercado tienen el potencial de matar una amplia gama de insectos, no sólo aquellos que dañan los cultivos. El escarabajo de la patata de Colorado es tan destructivo que la propaganda de Alemania Oriental acusó una vez a Estados Unidos de arrojar insectos voraces en los campos de patatas del país. "Halt amikäfer", que significa "Detener al escarabajo americano", se lee en un folleto de 1950. No hay evidencia de que la colorida plaga se haya utilizado como una forma de guerra biológica. Pero los productores de patatas alemanes (y los de muchos otros países) siguen luchando contra el escarabajo hasta el día de hoy.

Originario de las Montañas Rocosas, el escarabajo ahora se encuentra en todo el hemisferio norte y causa más de 500 millones de dólares en pérdidas de cosechas cada año. Es un maestro de la resistencia, lo que hace que sea difícil de controlar. La plaga fue uno de los primeros impulsores de la investigación sobre pesticidas químicos a partir de la década de 1930. Desde entonces, ha desarrollado inmunidad a un compuesto tras otro: ahora hay más de 50 pesticidas, que representan los principales tipos de ingredientes activos.

Este año los agricultores estadounidenses tendrán una nueva arma contra la plaga, una que funciona de una manera completamente diferente a los pesticidas tradicionales y que, según sus defensores, debería ser más segura para las personas y el medio ambiente. Basado en un mecanismo llamado interferencia de ARN (ARNi), el aerosol se dirige a un gen vital del escarabajo de la patata de Colorado. El gen objetivo es exclusivo de la plaga y sus parientes cercanos, lo que debería evitar daños a los polinizadores y otras especies.

Comercializado como Calantha por la empresa GreenLight Biosciences, el pesticida obtuvo la aprobación de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) en enero después de una revisión de cuatro años. Se están preparando más productos basados en ARN. GreenLight ha solicitado la aprobación regulatoria para un pesticida dirigido al ácaro varroa, la principal plaga de las abejas melíferas, que puede resistir casi todos los pesticidas disponibles. Otras empresas tienen productos a prueba. Mientras tanto, investigadores de varias universidades están explorando el ARN como una herramienta para combatir los psílidos asiáticos de los cítricos, los escarabajos de la corteza, los mosquitos y otras especies.

La tecnología tiene limitaciones: falla con los lepidópteros, un grupo de insectos que incluye a la polilla del lomo de diamante y muchas otras plagas, que tienen poderosas enzimas en su intestino que descomponen el ARN. Y tiene críticos. Durante la revisión regulatoria de Calantha, los grupos ambientalistas expresaron su preocupación sobre el daño potencial a especies no objetivo. El escarabajo acuático de Hungerford, en peligro de extinción, por ejemplo, puede vivir cerca de los campos de patatas. Los grupos pidieron evaluaciones de riesgos más amplias. La EPA sólo exige pruebas en unas pocas especies indicadoras, como las abejas melíferas y las mariquitas. También señalaron que no está claro si la formulación del aerosol que mantiene estable el ARN es segura porque los ingredientes son confidenciales.

Pero muchos tienen la esperanza de que la tecnología pueda marcar el comienzo de una nueva era en el control de plagas.

La ciencia detrás de los pesticidas de ARN comenzó hace décadas con algunos resultados de laboratorio desconcertantes. En la década de 1980, los investigadores que estudiaban el ADN se sorprendieron al descubrir que podían silenciar eficazmente la expresión de un gen si añadían más copias de ese gen. En un experimento, se modificaron genéticamente petunias para que tuvieran varias copias del gen responsable de su tono púrpura. Los biólogos habían asumido que la alteración intensificaría el color. Sucedió todo lo contrario: algunas de las flores ya no tenían ningún pigmento. Cómo los genes adicionales silenciaban al original era un misterio, pero otros investigadores comenzaron a sospechar que tenía algo que ver con el ARN.

El ARN mensajero (ARNm), el material genético que transporta la información codificada por un gen a la maquinaria de producción de proteínas de la célula, suele existir como una sola hebra. A veces, sin embargo, una hebra se combina con una pareja complementaria. En la década de 1990, una hipótesis para explicar el silenciamiento de genes era que la adición de un gen adicional conducía de alguna manera a la producción de una cadena de ARN complementario. Si esta cadena se emparejara con el ARNm del gen original, podría impedir que la maquinaria celular se adhiriera a ella y produzca la proteína.

Para probar esta idea, un estudiante de posgrado de la Universidad de Cornell, **Su Guo**, inyectó ARN monocatenario en *Caenorhabditis elegans*, un gusano de un milímetro de largo que es un incondicional de las investigaciones de laboratorio en biología molecular y del desarrollo. Parte del experimento salió como se esperaba: cuando el ARN inyectado era complementario al ARNm de un gen importante para el desarrollo embrionario, el gen era silenciado. Sin embargo, de manera desconcertante, Guo descubrió que el ARN idéntico al ARNm del gusano también silenciaba el gen.

Se produjo un gran avance en 1998, cuando **Andrew Fire** del Instituto Carnegie para la Ciencia y **Craig Mello** de la Facultad de Medicina Chan de la Universidad de Massachusetts lideraron un grupo que inyectó a *C. elegans* ARN que codifica una proteína que ayuda a las células musculares a contraerse y relajarse adecuadamente. Cuando agregaron un paso para garantizar que el ARN no estuviera contaminado con material genético no deseado, descubrieron que los ARN monocatenarios no silenciaban el gen; el silenciamiento sólo ocurrió cuando ambos tipos de cadenas se inyectaron juntas como ARN bicatenario (ARNbc). Al final resultó que, los resultados confusos anteriores se debieron a una contaminación mínima con ARNbc. Fire y Mello recibieron el Premio Nobel por este descubrimiento en 2006.

Trabajos posteriores revelaron que el fenómeno, ahora llamado ARNi, se produce debido a la maquinaria celular que, entre otras cosas, defiende a las células de la infección por virus que requieren ARNbc para sus ciclos de vida. Una enzima grande conocida como DICER localiza trozos largos de ARNbc dentro de la célula y luego los corta en trozos llamados ARN de interferencia cortos (ARNip). Estos fragmentos cortos son captados por un complejo proteico llamado RISC (el complejo silenciador inducido por ARN) que busca en la célula ARN monocatenario que coincida con la secuencia de su ARNip. Los virus ARNbc también necesitan ARN monocatenarios para parte de su replicación. Si RISC encuentra dicho ARN, desencadena su destrucción.

Los descubrimientos generaron esperanzas de que el ARNbc pudiera usarse como medicina. Durante una conferencia en la ceremonia del Premio Nobel, Fire (que en ese entonces estaba en la Universidad de Stanford) reflexionó sobre que el ARNbc podría ser útil para desactivar genes relacionados con enfermedades, como aquellos que son esenciales para el crecimiento de tumores en pacientes con cáncer. Se han aprobado algunos medicamentos basados en ARNi; el inclisiran, por ejemplo, trata el colesterol alto y la aterosclerosis. Pero el progreso ha sido lento, en parte porque las enzimas de la sangre humana descomponen el ARNbc.

Mientras tanto, otro experimento más con *C. elegans* dio a los científicos la esperanza de que el ARNi podría ser útil para abordar un problema completamente distinto: el control de plagas. **Lisa Timmons**, entonces postdoctorada que trabajaba con Fire, alteró genéticamente la bacteria *Escherichia coli* para producir ARNbc que interferiría con el gen de contracción muscular del gusano. Cuando los gusanos comieron las bacterias, comenzaron a contraerse, señal reveladora de que el gen había sido silenciado. Hasta ese momento, nadie había esperado que el ARNbc pudiera ser absorbido a través del tracto digestivo y convertido en células para silenciar genes. El ARNbc correcto, cuando se ingiere, podría matar una plaga.

El control de plagas basado en ARN llegó al mercado por primera vez el año pasado como un cultivo modificado genéticamente. Los agricultores estadounidenses comenzaron a plantar SmartStax Pro, una variedad de maíz que Bayer había modificado genéticamente para resistir el gusano de la raíz del maíz occidental. La planta produce ARNbc que altera la expresión de DvSnf7, un gen del gusano de la raíz que es crucial para el movimiento de proteínas a través de las membranas celulares. Según un estudio de 2017, en pruebas de campo con infestaciones severas, las plantas sufrieron un 95% menos de daño a las raíces por las larvas del gusano de la raíz del maíz en comparación con el maíz convencional. La variedad fue aprobada por la EPA ese año, pero no llegó al mercado estadounidense hasta 2023 porque Bayer también buscó aprobaciones en países que importan maíz de EE.UU.

Muchos esperan que la nueva variedad reduzca el impacto del gusano de la raíz del maíz, que ha desarrollado resistencia a otras formas de control. Los beneficios del método son numerosos: al modificar genéticamente una planta para que produzca ARNbc, el agricultor no necesita fumigar, el pesticida siempre está listo y solo los insectos que comen el cultivo están expuestos. Sin embargo, crear un cultivo genéticamente modificado y lograr su aprobación puede llevar más de una década y costar más de 200 millones de dólares. Europa presenta un desafío particular porque los obstáculos regulatorios son mayores y la aceptación de los consumidores es menor. Por eso, algunas empresas están desarrollando ARNbc en forma de aerosoles, un proceso más rápido y económico. Un aerosol también podría ser más versátil, ya que podría autorizarse su uso en cualquier cultivo frecuentado por una plaga.

El escarabajo de la patata de Colorado era un buen objetivo porque estos voraces bichos dañan no sólo las patatas, sino también los tomates, las berenjenas y los pimientos morrones. La investigación también había demostrado que alimentar a las plagas con ARNbc puede silenciar eficazmente los genes específicos. La mayoría de los pesticidas para combatir las infestaciones de escarabajos de la patata de Colorado pueden matar especies inofensivas. Un nuevo pesticida, llamado Calantha, es mucho más específico porque ataca un gen que se encuentra en la plaga y sus parientes cercanos. Aplicado en forma de aerosol, el pesticida es devorado por las larvas de escarabajo y las mata activando un proceso llamado interferencia de ARN.

Después de explorar varios genes en el escarabajo, **Ken Narva** de GreenLight y su equipo se decidieron por PSMB5, que codifica parte de la maquinaria celular que elimina las proteínas dañadas. Cuando se silencia, las células acumulan proteínas no funcionales y mueren. Según un estudio de 2021, el ARNbc para PSMB5 fue eficaz en pruebas de laboratorio y de invernadero, matando el 90% de las larvas en 6 días.

Para probar si el pesticida pudiera dañar a otros insectos, **Ron Flannagan** y sus colegas de GreenLight verificaron bases de datos bioinformáticas para ver en qué medida el PSMB5 en el escarabajo de la patata difería de las versiones en otros insectos. Cuatro escarabajos estrechamente relacionados tenían algunas coincidencias de secuencia. Pero las pruebas de toxicidad en esas especies mostraron que sólo dos se ven afectadas por el pesticida, y ambas son plagas agrícolas. Las pruebas realizadas con insectos más lejanos (abejas melíferas, crisopas verdes, mariquitas y otros) no mostraron efectos nocivos.

A medida que se desarrollaba la tecnología, algunos investigadores se preguntaron si el ARNbc podría producirse a un precio suficientemente bajo y en cantidades suficientes para que fuera práctico. La solución, dice GreenLight, se encuentra dentro de una antigua fábrica de Kodak en Rochester, Nueva York. La empresa abrió una planta allí en 2021 para ampliar su producción de ARNbc. En el interior, los trabajadores atienden grandes biorreactores, donde un caldo de E. coli produce reactivos valiosos: anillos de ADN llamados plásmidos que contienen las instrucciones para el ARNbc de Calantha, así como enzimas que lo sintetizarán. Una vez purificados, los plásmidos y las enzimas se canalizan a otros tanques, donde una reacción bioquímica produce el ARNbc. Luego, el ARN se mezcla con productos químicos en una solución patentada que, entre otras cosas, le ayuda a adherirse a las hojas. La planta puede producir 2 toneladas de ARNbc por año, una cifra que el director ejecutivo Andrey Zarur espera que aumente a 20 toneladas para finales de 2025. Y puede producir ese ARNbc por menos de 1 dólar el gramo, lo que permitirá a GreenLight vender su nuevo pesticida a un precio que se compara con los pesticidas comerciales de primera línea.

Los investigadores ya saben que algunas plagas pueden, al menos en el laboratorio, desarrollar formas de eludir el ARNbc. En 2018, **Moar y sus colegas** publicaron un artículo que mostraba que el gusano de la raíz del maíz occidental evolucionó para dejar de absorber el ARNbc de su intestino. Al hacerlo, los insectos se volvieron efectivamente resistentes a cualquier método de ARNbc, un resultado que Moar llama "aleccionador" porque no existe una solución fácil.

Swati Mishra, Ph.D., estudiante de UTK, está encontrando un fenómeno similar con el escarabajo de la patata de Colorado. En un entorno de laboratorio que exponía constantemente a las larvas al ARNbc, los insectos redujeron drásticamente su absorción del material genético en 11 generaciones. Es difícil predecir cuánto tiempo podrían tardar los escarabajos en desarrollar resistencia en el campo, donde no están expuestos a tanto ARNbc. Para reducir el riesgo de que surja resistencia, la EPA exige que los agricultores que cultivan SmartStax Pro (el maíz genéticamente modificado) planten refugios para las plagas. Estos parches de maíz desprotegido aumentan las probabilidades de que las poblaciones de gusanos de la raíz mantengan los genes que los hacen susceptibles al ARNbc. Los productores de patata no enfrentan los mismos requisitos con *Calantha* porque no es un cultivo genéticamente modificado. Flannagan dice que GreenLight es consciente del riesgo y alentará a los agricultores a alternar la fumigación con ARNbc con otros pesticidas.

La perspectiva de que los escarabajos desarrollen resistencia a todos los pesticidas disponibles, como ocurrió en los años 1990, todavía atormenta a la industria, dice Karl Ritchie, agrónomo de Walther Farms, que cultiva patatas en más de 3000 hectáreas y participó en los ensayos de *Calantha*.

Los investigadores quieren ampliar el uso de pesticidas de ARN a los lepidópteros, que incluyen las principales plagas de polillas como los barrenadores del maíz y el gusano cogollero. Muchos ya han desarrollado resistencia a los insecticidas químicos, pero hasta ahora no parecen vulnerables al ARNbc. Las empresas lo están intentando, y algunas de las investigaciones tienen como objetivo empaquetar el ARNbc para que sobreviva a los sistemas digestivo e inmunológico de los lepidópteros.

AgroSpheres ha modificado genéticamente bacterias para producir ARNbc y pequeñas capas protectoras, derivadas de su pared celular. Los resultados de una prueba de campo, reportada en 2022, sugirieron un control “comercialmente aceptable” de la polilla del lomo de diamante en el repollo. Otra empresa, Trillium Ag, ha desarrollado un paquete diferente. Cada pequeña hebra de ARN está rodeada por moléculas aún más cortas llamadas aptámeros que sirven como anclajes para una cubierta hecha de proteínas o lípidos. Actualmente, la empresa está probando su eficacia contra el gusano cogollero y otras dos plagas.



Una fábrica de GreenLight Biosciences en Rochester, Nueva York, puede producir pesticidas de ARN a granel a un coste relativamente bajo.

Stokstad E. *Science*, June 27, 2024. doi: [10.1126/science.zb5lj7d](https://doi.org/10.1126/science.zb5lj7d)

Organoides Cerebrales Quiméricos

Los 'organoides' cerebrales quiméricos prometen ayudar a revelar la variación individual en el desarrollo del cerebro y en las respuestas a los fármacos. Por primera vez, los investigadores han creado modelos 3D del cerebro que incluyen una amplia variedad de tipos de células de varias personas. Estos organoides podrían ayudar a revelar por qué la respuesta del cerebro a los fármacos difiere de persona a persona. Otros equipos han creado láminas 2D de células cerebrales procedentes de más de un donante humano, pero este trabajo informa de sistemas 3D que son lo suficientemente robustos para la investigación. "Es una hazaña técnica", dice **Tomasz Nowakowski**, biólogo de la Universidad de California en San Francisco.

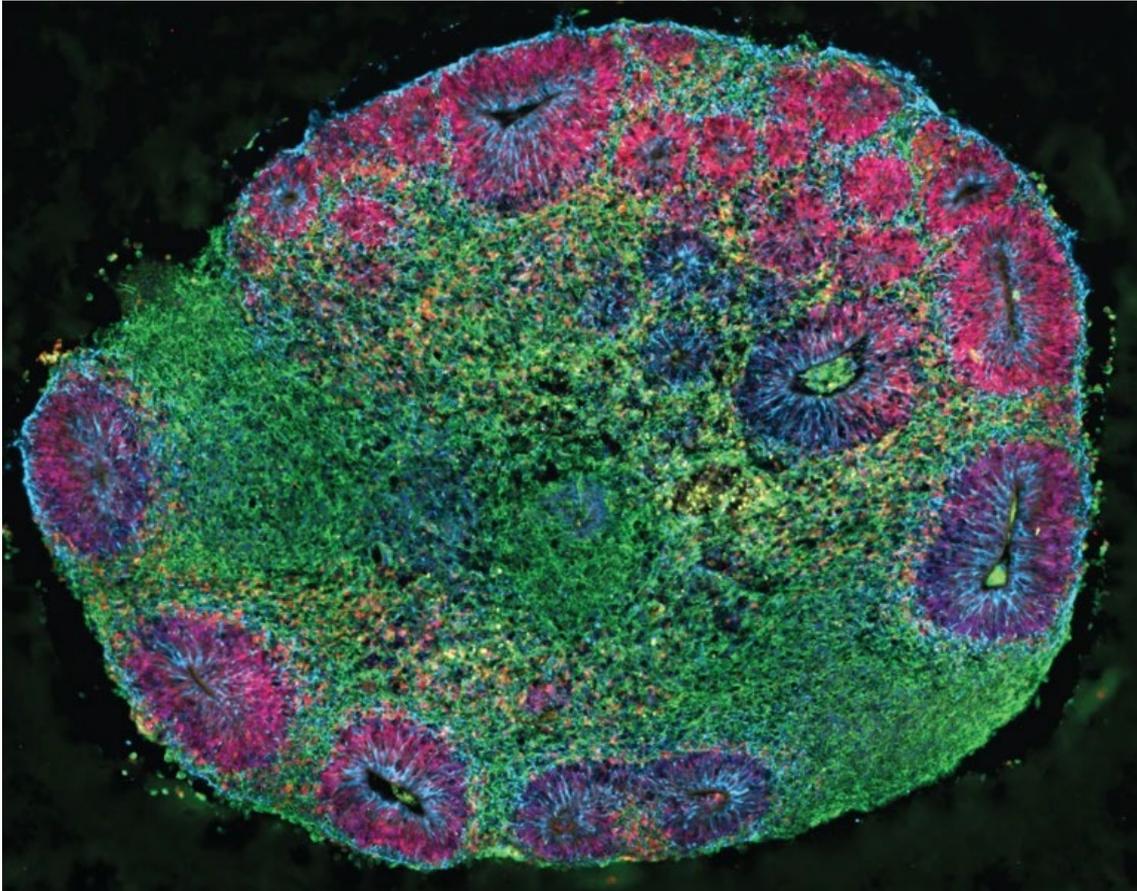
Estos cultivos quiméricos, que los autores denominan quimeroides, combinan células de hasta cinco donantes. Pero futuras iteraciones podrían albergar células de cientos de personas. "¿Qué pasaría si algún día pudiéramos usar quimeroides como avatares para predecir respuestas individuales a nuevas terapias antes de probarlas en un ensayo? Me gusta imaginar ese futuro", dice **Paola Arlotta**, bióloga de células madre de la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts, y autora principal del estudio, que se publicó en *Nature*.

Los sistemas modelo llamados organoides imitan la composición celular de órganos, como el intestino y los pulmones. Los investigadores los elaboran bañando células madre de un donante humano en un cóctel de sustancias químicas formulado con precisión, que estimula a las células madre a madurar y convertirse en todos los tipos de células que normalmente están presentes en un órgano determinado. Las condiciones de cultivo también alientan a las células a reunirse en una forma tridimensional compleja.

Los organoides cerebrales crecen lentamente y son difíciles de usar, y los investigadores han estado buscando mejores formas de producirlos. Un enfoque ha sido combinar células de varios donantes en un solo organoide. Podría ser más fácil trabajar con grupos de células de donantes múltiples y capturarían una amplia diversidad de genética humana en un solo modelo. Sin embargo, debido a que las células madre iniciales crecen a diferentes ritmos, las líneas de rápido crecimiento inevitablemente toman el control. El truco, según informan ahora Arlotta y sus colegas, consiste en crear primero un conjunto de organoides de un solo donante. A medida que maduran, las células de todos los organoides adquieren tasas de crecimiento similares. Luego, al homogeneizar estas estructuras y agrupar las células, es posible desarrollar un organoide compuesto. Los quimeroides de los autores se expandieron a aproximadamente 3 a 5 milímetros después de tres meses y contienen los mismos tipos de células que están presentes en el tejido cortical fetal.

Las células cerebrales humanas implantadas en ratas provocan excitación y preocupación. "Este es un avance realmente bueno", dice **Robert Vries**, director ejecutivo de la firma de investigación de organoides HUB Organoids en Utrecht, Países Bajos. La comunidad que estudia el sistema nervioso central "realmente necesita más sistemas organoides".

Los quimeroides deberían permitir a los investigadores determinar si los fármacos tendrán efectos distintos en diferentes personas. Como caso de prueba, el equipo trató los organoides de donantes múltiples con fármacos neurotóxicos. El etanol, que causa el síndrome de alcoholismo fetal, redujo la cantidad de células de una sola línea celular de un donante. Las células de ese donante crecieron más rápido cuando se combinaron con ácido valproico, un fármaco antiepiléptico relacionado con un mayor riesgo de trastorno del espectro autista en niños que habían estado expuestos a él en el útero. Pero será necesario un cuidadoso trabajo de seguimiento para garantizar que cualquier efecto observado en los modelos quiméricos provenga de la genética de una línea celular determinada, en lugar de una interacción entre células muy juntas.



Un quimeroide visto en colores azul, morado, rosa y verde. Después de un mes de crecimiento, un organoide cerebral compuesto por células de múltiples donantes humanos tiene poco más de un milímetro de ancho. Crédito: N. Antón-Bolaños et al./Nature

Mullard A. Nature June 26, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02096-z>.

Antón-Bolaños, N. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07578-8> (2024).

Las oxilipinas de las células piroptóticas actúan como promotores de la reparación tisular

La piroptosis es un modo de muerte celular lítica que ayuda a limitar la propagación de infecciones y también está relacionada con la patología en enfermedades inflamatorias estériles y enfermedades autoinmunes. Durante la piroptosis, la activación del inflammasoma y la participación de la caspasa-1 conducen a la muerte celular, junto con la maduración y secreción de la citoquina inflamatoria interleucina-1 β (IL-1 β). El efecto dominante de la IL-1 β en la promoción de la inflamación del tejido ha nublado la influencia potencial de otros factores liberados por las células piroptóticas. **Parul Mehrotra y colegas**, utilizando un sistema en el que se induce a los macrófagos a sufrir piroptosis sin liberación de IL-1 β o IL-1 α (denominado Pyro-1), identificaron efectos beneficiosos inesperados del secretoma de Pyro-1. Primero, notaron que los sobrenadantes de Pyro-1 regulaban positivamente las firmas genéticas relacionadas con la migración, la proliferación celular y la cicatrización de heridas. De acuerdo con esta firma genética, los sobrenadantes de Pyro-1 impulsaron la migración de fibroblastos y macrófagos primarios, promovieron un cierre más rápido de las heridas *in vitro* y mejoraron la reparación del tejido *in vivo*. En estudios mecanicistas, la lipidómica y la metabolómica de los sobrenadantes de Pyro-1 identificaron la presencia de oxilipinas y metabolitos, vinculándolos con efectos favorables a la curación de heridas. Centrándose específicamente en la prostaglandina E2 de oxilipina (PGE2), los autores encontraron que su síntesis se induce *de novo* durante la piroptosis, tras

la activación de la caspasa-1 y la actividad de la ciclooxigenasa-2; además, la síntesis de PGE2 ocurre tarde en la piroptosis, y su liberación depende de los poros de gasdermina D abiertos durante la piroptosis. En cuanto a los metabolitos piroptóticos, se vinculan a la infiltración de células inmunitarias en las heridas y a la polarización de los macrófagos CD301+. En conjunto, estos datos avanzan el concepto de que el secretoma piroptótico posee oxilipinas y metabolitos con propiedades de reparación de tejidos que pueden aprovecharse terapéuticamente.

Mehrotra, P., Maschalidi, S., Boeckeaerts, L. et al. *Oxylipins and metabolites from pyroptotic cells act as promoters of tissue repair*. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07585-9>.

Mecanismos sensoriales del placer sexual

Una estructura sensorial poco estudiada llamada corpúsculo de Krause es responsable de detectar el tacto ligero y es esencial para el comportamiento sexual normal en ratones. Los hallazgos tienen implicaciones interesantes para la intimidad sexual humana.

El tacto es un sentido fundamental que impregna todos los aspectos de nuestra vida, desde la suave caricia de un ser querido hasta el firme apretón de manos. La sensación del tacto surge de una variedad de neuronas sensibles al tacto que se encuentran dispersas por la piel humana y nos ayudan a experimentar y navegar por el mundo. Aunque el tacto es el núcleo de los encuentros sexuales, la forma, función y fisiología de las estructuras sensoriales de los órganos genitales que median el contacto íntimo siguen siendo en gran medida desconocidas. En un artículo publicado en *Nature*, **Qi et al.** revelan que grupos de neuronas llamados corpúsculos de Krause, ubicados en los genitales de ratones machos y hembras, son responsables de detectar vibraciones y toques ligeros, y desempeñan un papel central en los comportamientos sexuales.

El complejo de corpúsculos neuronales sensibles al tacto consiste en una neurona sensorial aislada que inerva un saco lleno de líquido de células de Schwann (un tipo de célula de soporte), dando la apariencia de un largo cable colgante insertado en una bombilla. Una característica común de estas estructuras de corpúsculos es su capacidad para detectar presión y vibraciones en una gama de frecuencias. Las oscilaciones vibratorias del orden de decenas a cientos de vibraciones por segundo provocan hendiduras en los corpúsculos, y este movimiento abre una proteína de canal iónico compuerta mecánicamente llamada Piezo2 en la superficie de la neurona sensorial. Esto estimula la neurona y desencadena una cascada de actividad eléctrica desde la periferia hasta la médula espinal y el cerebro.

Los corpúsculos sensoriales de los genitales se identificaron por primera vez en humanos hace más de 160 años. Posteriormente han sido identificados y estudiados en los órganos sexuales de otros mamíferos, incluidos los roedores. El corpúsculo de Krause está mucho menos estudiado que sus primos corpúsculos, llamados corpúsculos de Paciniano, Meissner y Ruffini, que se encuentran en lugares como los dedos, lo que permite a los humanos detectar texturas y formas. Una comprensión integral de cómo los corpúsculos de Krause perciben las vibraciones, así como sus propiedades de sintonización fisiológica y su papel en el comportamiento, ha eludido el campo de la neurobiología durante más de un siglo.

Aprovechando su experiencia en el uso de herramientas moleculares y genéticas para etiquetar subtipos neuronales, Qi y sus colegas intentaron explorar la estructura y la identidad de los corpúsculos de Krause en los órganos sexuales de ratones. Sus descubrimientos destacan el clítoris como una maravilla sensorial: tiene 15 veces más corpúsculos de Krause que el pene, pero, curiosamente, estas estructuras están ausentes en la vagina. Estos hallazgos plantean la cuestión de cómo las estructuras individuales de los órganos sexuales femeninos impulsan el placer sexual y si las mujeres son capaces de experimentar un espectro sensorial mucho más rico que los hombres.

Al examinar la morfología de los corpúsculos de Krause en ratones, los autores descubrieron sorprendentes similitudes con los de los humanos. Observaron una notable diversidad de formas y tamaños, con algunos corpúsculos parecidos a esferas y otros con forma cilíndrica. Además, Qi y sus colegas identificaron dos subtipos neuronales distintos que forman los corpúsculos de Krause del pene y el clítoris. Estas neuronas terminan su viaje en la médula espinal en un lugar separado de donde terminan las neuronas de la piel circundantes, y que está cerca del "generador de eyaculación espinal", el centro de control del reflejo de la eyaculación. Este descubrimiento plantea la pregunta: ¿cómo las señales de los genitales activan circuitos entre la médula espinal y el cerebro para generar reflejos sexuales?

A continuación, los autores abordaron la función de los corpúsculos de Krause. Utilizaron herramientas genéticas que les permitieron evaluar la actividad neuronal en un animal vivo mediante electrofisiología e imágenes de calcio. Hicieron "cosquillas" mecánicamente en las neuronas del clítoris y el pene utilizando un rango de frecuencias de vibración, y descubrieron que las neuronas se activaban de manera óptima mediante vibraciones suaves que tenían frecuencias en el rango de 40 a 80 hercios. Estas son las mismas frecuencias que se generan durante el contacto íntimo piel con piel. Curiosamente, las neuronas del clítoris eran las más sensibles.

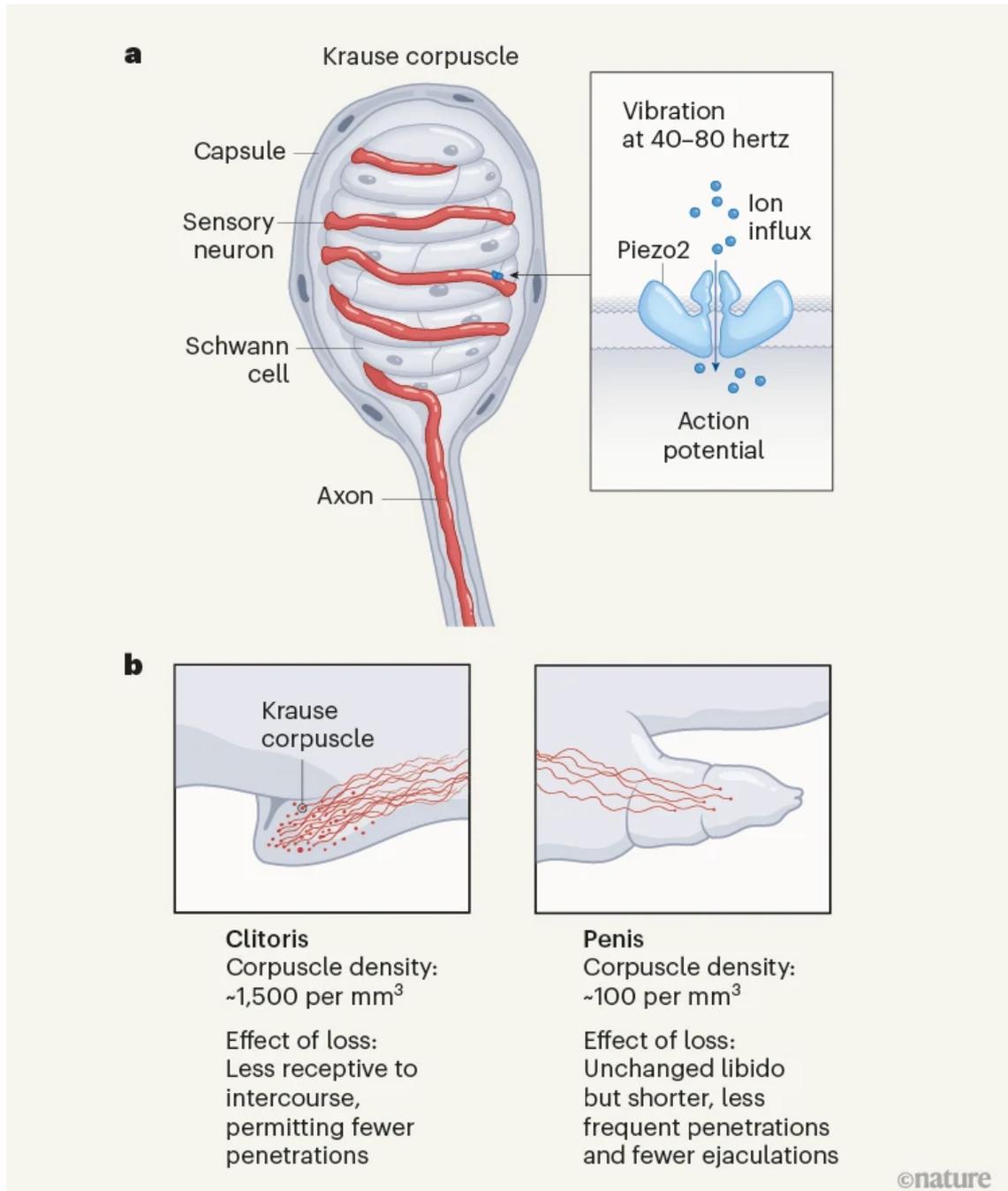
Para establecer una base molecular para la sensibilidad mecánica de los corpúsculos de Krause, los autores demostraron que estas neuronas expresan el canal iónico Piezo2. Esta es una observación notable porque se alinea con la función establecida de este canal iónico en otras neuronas sensoriales y tejidos mecanosensibles, y refuerza su papel clave en la mecanosensación. Sin embargo, se necesitarán más experimentos de "pérdida de función" en los que se interrumpa la actividad de Piezo2 para confirmar definitivamente que es el canal responsable de la mecanosensación en los corpúsculos de Krause.

Para evaluar los reflejos sexuales, Qi y sus colegas activaron los corpúsculos de Krause, ya sea mecánica u ópticamente, al iluminar neuronas que expresan un canal iónico sensible a la luz. La activación de los corpúsculos de Krause en el pene provocó la erección, y la activación en el clítoris resultó en la contracción vaginal, un indicador de la excitación. Los investigadores también examinaron los comportamientos sexuales naturales al permitir que ratones que carecían de corpúsculos de Krause se aparearan mientras los monitoreaban con cámaras. Los ratones macho que carecían de estas estructuras mostraron una libido (impulso sexual) sin cambios, pero su desempeño sexual se vio comprometido: penetraron a las hembras con menos frecuencia y durante períodos más cortos, y tenían menos probabilidades de eyacular en comparación con los ratones machos normales. Por el contrario, las hembras que carecían de estas estructuras eran menos receptivas a las relaciones sexuales que las hembras normales y permitían menos penetraciones y más cortas.

El impacto sexual de la pérdida del corpúsculo de Krause es notablemente diferente entre los sexos en ratones. Aunque los machos todavía inician las relaciones sexuales, las hembras son menos receptivas a ellas. En las etapas iniciales del cortejo, los machos dependen de señales olfativas, mientras que el tacto genital puede ser esencial para las hembras. Es posible que, cuando los ratones macho huelen los genitales de las hembras, estén activando los corpúsculos de Krause y mejorando la receptividad femenina. Los autores también vieron que el comportamiento sexual de las hembras vírgenes era normal incluso si los animales carecían de corpúsculos de Krause, lo que sugiere que las experiencias sexuales previas que activan repetidamente los corpúsculos de Krause podrían alterar los circuitos cerebrales que controlan la recompensa, afectando así la receptividad de la hembra al coito.

Aunque los corpúsculos de Krause están formados principalmente por dos subtipos neuronales, los autores identificaron una amplia gama de otros subtipos en el clítoris, el pene y la piel circundante. Esta diversidad celular sugiere que estas neuronas podrían ser sensibles a otras sensaciones como presión y calor, que se generan durante el contacto piel con piel durante las relaciones sexuales.

Comprender cómo se transmiten las señales que se originan en los órganos sexuales, se integran en la médula espinal y, en última instancia, se transmiten al cerebro es esencial para descifrar los comportamientos sexuales.



Las estructuras sensoriales de los genitales de los ratones detectan vibraciones y son esenciales para el comportamiento sexual normal. a, Los corpúsculos de Krause son grupos de neuronas sensoriales envueltas en células de Schwann de soporte y rodeadas por una cápsula de tejido conectivo. Se encuentran en varios tejidos, incluidos los genitales de ratones y humanos, pero su función ha sido un misterio. Qi et al. encuentran que estas estructuras son sensibles a las frecuencias de vibración que se esperarían durante el contacto íntimo piel con piel. Esto probablemente esté mediado por un canal iónico mecánicamente sensible llamado Piezo2, cuya activación da como resultado el envío de señales eléctricas (potenciales de acción) a lo largo del axón de la neurona hasta la médula espinal. b, En ratones, los corpúsculos de Krause pueblan densamente los genitales, pero son aproximadamente 15 veces más densos en el clítoris que en el pene (medido en corpúsculos por

milímetro cúbico, mm³). Los ratones hembra que carecen de corpúsculos de Krause son menos receptivos a las relaciones sexuales, mientras que los ratones macho tienen un impulso sexual normal (libido) pero un rendimiento sexual reducido, lo que sugiere que las señales sensoriales mediadas por los corpúsculos de Krause son importantes para el comportamiento sexual en ratones, y posiblemente en humanos.

Zavitsanou A-M, Abdus-Saboor I. Sex organs sense vibrations through specialized touch neurons. *Nature* 630, 822-823 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01645-w>

Qi, L. et al. *Nature* 630, 926–934 (2024).

Las hormigas se amputan las piernas para evitar infecciones

Las hormigas amputan las piernas heridas de sus compañeros de nido para mejorar su supervivencia. Las amputaciones aumentan la supervivencia de las lesiones de fémur, pero no de las de tibia. La propagación del patógeno es más lenta en las lesiones del fémur que en las lesiones más distales de la tibia. Las hormigas son capaces de diferenciar el tipo de herida y adaptar su tratamiento en consecuencia. Estas son las grandes conclusiones de un trabajo realizado por **Erik T. Franco, Dany Buffat, Joanito Liberti, Lazzat Aibekova, Evan P. Economo y Laurent Keller**, publicado en *Current Biology*.

Las heridas abiertas plantean importantes riesgos de infección y mortalidad en los animales. Para reducir estos riesgos, muchas especies animales aplican compuestos antimicrobianos en sus heridas. Las sociedades de hormigas utilizan secreciones antimicrobianas de la glándula metapleurale para combatir los patógenos, pero esta glándula se ha perdido a lo largo del tiempo evolutivo en varios géneros, incluido *Camponotus*. Para comprender cómo se manejan las heridas infectadas sin el uso de secreciones antimicrobianas de la glándula metapleurale, los autores realizaron estudios microbiológicos y conductuales en *Camponotus floridanus*. Cuando lesionaban experimentalmente la pierna de un trabajador en el fémur, los compañeros de nido amputaban la extremidad lesionada mordiendo la base (trocánter) de la pierna hasta que se cortaba, aumentando así significativamente la supervivencia en comparación con las hormigas que no recibían amputaciones. Sin embargo, cuando la lesión experimental fue más distal (en la tibia), los compañeros de nido no amputaron la pierna y, en cambio, dirigieron más atención a la herida al sitio de la lesión. Las amputaciones experimentales tampoco lograron mejorar la supervivencia en hormigas con lesiones infectadas en la tibia, a menos que la pierna fuera amputada inmediatamente después de la exposición al patógeno. Las exploraciones por micro-CT revelaron que los músculos probablemente responsables de la circulación de la hemolinfa en las piernas se encuentran predominantemente en el fémur. Por lo tanto, es probable que las lesiones del fémur, al atenuar el flujo de hemolinfa, proporcionen tiempo suficiente para que los trabajadores realicen amputaciones antes de que se propague el patógeno. En general, este estudio proporciona el primer ejemplo del uso de amputaciones para tratar a individuos infectados en un animal no humano y demuestra que las hormigas pueden adaptar su tipo de tratamiento dependiendo de la ubicación de las heridas.

Franco ET et al. Wound-dependent leg amputations to combat infections in an ant society. *Current Biology*. 2 July, 2024. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cub.2024.06.021>.

Piernas Biónicas

El control neuronal continuo de un miembro biónico restaura la marcha biomimética después de una amputación. Durante siglos, los científicos y tecnólogos han buscado reemplazos de piernas artificiales que capturen plenamente la versatilidad de sus contrapartes biológicas intactas. Sin embargo, la marcha biológica requiere un control motor volitivo y reflexivo coordinado mediante una compleja interacción neural aferente y eferente, lo que hace que su emulación neuroprotésica sea un desafío después de la amputación de una extremidad. **Hyungeun Song y colegas** del *K. Lisa Yang Center for Bionics, Massachusetts Institute of Technology*, Cambridge, Massachusetts, y de la *Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology*, plantean la hipótesis de que el control neuronal continuo de una extremidad biónica puede restaurar la marcha biomimética después de una amputación por debajo de la rodilla cuando se aumentan las aferencias musculares residuales. Para probar esta hipótesis, presentaron una interfaz neuroprotésica que consta de músculos agonistas-antagonistas conectados quirúrgicamente, incluidos electrodos de detección muscular. En una cohorte de siete piernas amputadas, se ha demostrado que la interfaz aumenta las aferencias musculares residuales en un 18% de los valores biológicamente intactos. En comparación con una cohorte de amputados emparejada sin el aumento aferente, la *velocidad* máxima de marcha neuroprotésica aumenta en un 41%, lo que permite *velocidades* máximas equivalentes para personas sin amputación de pierna. Además, este nivel de aumento aferente permite la adaptación biomimética a diversas *velocidades* de marcha y entornos del mundo real, incluidas pendientes, escaleras y caminos obstruidos. Estos resultados sugieren que incluso un pequeño aumento de las aferencias musculares residuales restaura la marcha biomimética bajo neuromodulación continua en individuos con amputación de pierna.

La ciencia ficción ha retratado piernas biónicas controladas neuronalmente con la misma versatilidad y capacidad de respuesta que las extremidades biológicas intactas. Desafortunadamente, el estado actual de la tecnología es mucho menos excepcional. Las piernas biónicas actuales se basan en arquitecturas de control robótico predefinidas para generar locomoción biomimética. Las piernas biónicas actuales suelen utilizar máquinas de estados finitos y enfoques de reconocimiento de patrones que modelan movimientos cíclicos de las piernas en estados discretos basados en la fase de la marcha y el tipo de terreno. Al detectar el estado actual mediante sensores robóticos, el controlador reproduce algoritmos de marcha intrínsecos predefinidos sin neuromodulación continua por parte del usuario.

Las piernas neuroprotésicas totalmente impulsadas por el sistema nervioso humano, libres de la dependencia de un controlador intrínseco de la marcha, pueden desbloquear capacidades biónicas cercanas a las de las extremidades intactas. Lograr dicha funcionalidad requeriría neuromodulación de gran ancho de banda para satisfacer las demandas de la marcha, incluido el posicionamiento adaptativo del pie, la absorción de impactos y la propulsión en diversos terrenos. Sin embargo, el control motor residual en personas con amputación de extremidades según el tratamiento estándar se complica por la inconsistencia y la coactivación involuntaria. Incluso en terreno llano, las personas con una amputación de pierna estándar encuentran dificultades para realizar una marcha biomimética bajo un control neuronal continuo. En consecuencia, las piernas biónicas contemporáneas utilizan entradas neuronales sólo como señales de control auxiliares dentro de los controladores de marcha intrínsecos convencionales, normalmente limitados a una fase de marcha específica y a un movimiento unidireccional. Estos enfoques ofrecen a los usuarios sólo un control neuronal parcial sobre la detección de la marcha, el reconocimiento de patrones, las ganancias del controlador de reflejos intrínsecos o los movimientos articulares.

Las limitaciones de los sistemas actuales no son sorprendentes dada la complejidad de la neuromecánica de las patas. La marcha humana implica la interacción coordinada entre señales aferentes y eferentes dirigidas hacia y desde los circuitos neurales volitivos supraespinales y reflexivos espinales. Para agravar la dificultad, se descartan cantidades sustanciales de tejido distal

durante el procedimiento de amputación estándar, lo que lleva a la pérdida de aferencias periféricas locomotoras esenciales.

Para compensar la ausencia de aferencias periféricas, se ha propuesto e investigado principalmente la tecnología de estimulación nerviosa eléctrica en neuroprótesis de extremidades superiores. Estudios recientes demostraron la eficacia de la estimulación nerviosa directa para provocar respuestas aferentes biomiméticas, lo que da como resultado una función neuroprotésica mejorada de la extremidad superior. Sin embargo, la locomoción depende en gran medida de los circuitos neurales espinales reflexivos, en contraste con el movimiento de las extremidades superiores, y puede exigir un mayor grado de aferencias biomiméticas debido a su plasticidad limitada en comparación con los circuitos neurales supraespinales. Además, la magnitud de las aferencias necesarias para facilitar el control motor de gran ancho de banda para la neuromodulación de la marcha biónica sigue siendo difícil de alcanzar. En investigaciones clínicas anteriores, se ha demostrado que las piernas biónicas pasivas e intrínsecamente controladas diseñadas para proporcionar retroalimentación aferente mediante estimulación nerviosa eléctrica mejoran la función de la marcha. Sin embargo, estos sistemas aún tienen que demostrar una marcha biomimética cuando están totalmente impulsados por el sistema nervioso humano.

Gracias a las aferencias periféricas nativas, los individuos con piernas biológicamente intactas son capaces de compensar los trastornos locomotores en segundos. Tal adaptabilidad sugiere que el aumento de la señalización aferente residual puede permitir a las personas con amputación de pierna afinar sus circuitos neuronales hacia una marcha neuroprotésica biomimética. Se sabe que las señales aferentes musculares son una de las principales modalidades de retroalimentación para la locomoción funcional. Por eso, en este estudio, los autores plantearon la hipótesis de que el aumento de las aferencias musculares dentro del residuo amputado permitirá una adaptación biomimética mejorada de la marcha en una pierna neuroprotésica que comprende una neuromodulación continua de la marcha.

Song, H., Hsieh, TH., Yeon, S.H. et al. Continuous neural control of a bionic limb restores biomimetic gait after amputation. Nat Med (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02994-9>

Longevidad de los Ovocitos

Las mujeres nacen con todos sus ovocitos. El proteoma del ovocito debe mantenerse con un daño mínimo durante toda la vida reproductiva de la mujer y, por tanto, durante décadas. **Katarina Harasimov y colegas** del *Department of Physiology, Development and Neuroscience, University of Cambridge*, Cambridge, en Reino Unido, y del *Department of Meiosis, Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences*, en Göttingen, Alemania, reportan que la proteostasis de ovocitos y ovarios implica una longevidad proteica extrema. Los ovarios de ratón tenían más proteínas de vida extremadamente larga que otros tejidos, incluido el cerebro. Estas proteínas de larga vida tenían diversas funciones, incluso en las mitocondrias, el citoesqueleto, la cromatina y la proteostasis. Las proteínas estables residían no sólo en los ovocitos sino también en células somáticas ováricas de larga vida. Estos datos sugieren que los mamíferos aumentan la longevidad de las proteínas y mejoran la proteostasis mediante chaperonas y antioxidantes celulares para mantener la línea germinal femenina durante largos períodos. De hecho, la agregación de proteínas en los ovocitos no aumentó con la edad y la actividad del proteasoma no disminuyó. Sin embargo, el aumento de la longevidad de las proteínas no puede bloquear completamente la senescencia de la línea germinal femenina. El perfil de proteoma a gran escala de ~8890 proteínas reveló una disminución en muchas proteínas de larga vida de la red de proteostasis en el ovario envejecido, acompañada de una remodelación masiva del proteoma, que eventualmente conduce a una disminución de la fertilidad femenina.

El ovario femenino es fundamental para la reproducción. Almacena los folículos primordiales, que contienen los ovocitos y sus células somáticas asociadas. Los folículos primordiales se generan en el

feto femenino y no parecen reponerse después del nacimiento. Por lo tanto, se cree que las mujeres nacen con un conjunto finito de ovocitos, llamado reserva ovárica.

El proteoma de los ovocitos debe mantenerse en un estado saludable durante toda la vida reproductiva de la mujer para garantizar el éxito de la próxima generación. Se desconoce si las células germinales han adaptado su proteostasis para mantener y propagar un proteoma saludable. La identificación de tales adaptaciones podría revelar los principios involucrados en restablecer el reloj del envejecimiento e informar nuevas estrategias terapéuticas para retrasar las enfermedades relacionadas con la edad.

En este estudio, los autores analizaron la proteostasis en ovocitos y ovarios de mamíferos mediante la combinación de espectrometría de masas cuantitativa (MS), etiquetado de seguimiento de pulso, secuenciación de ARN unicelular y MS de iones secundarios a nanoescala (NanoSIMS). Descubrieron que el mantenimiento de los ovocitos en el ovario de los mamíferos implica una longevidad proteica excepcional. Muchas de las proteínas de vida extremadamente larga disminuyen a medida que el ovario envejece. Proponen que se requiere una longevidad proteica extrema para propagar una línea germinal saludable a través de generaciones; sin embargo, el agotamiento de proteínas puede promover la rápida disminución de la fertilidad femenina relacionada con la edad.

Harasimov, K., Gorry, R.L., Welp, L.M. et al. The maintenance of oocytes in the mammalian ovary involves extreme protein longevity. Nat Cell Biol (2024). <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01442-7>

Traducción automática neuronal a 200 idiomas

El desarrollo de técnicas neuronales ha abierto nuevas vías para la investigación en traducción automática. Hoy en día, los sistemas de traducción automática neuronal (NMT) pueden aprovechar capacidades altamente multilingües e incluso realizar traducciones inmediatas, brindando resultados prometedores en términos de cobertura y calidad del idioma. Sin embargo, ampliar la NMT de calidad requiere grandes volúmenes de datos bilingües paralelos, que no están igualmente disponibles para los más de 7000 idiomas del mundo. Centrarse en mejorar las cualidades de traducción de un grupo relativamente pequeño de lenguas con altos recursos supone el coste de dirigir la atención de la investigación a lenguas con bajos recursos, lo que exacerba las desigualdades digitales a largo plazo. Para romper con este patrón, el equipo NLLB, liderado por **Marta R. Costa-Jussà**, presenta un modelo único masivamente multilingüe que aprovecha la transferencia de aprendizaje entre idiomas. Los autores desarrollaron un modelo computacional condicional basado en la arquitectura *Sparsely Gated Mixture of Experts*, que entrenaron con datos obtenidos con nuevas técnicas de búsqueda diseñadas para lenguajes de bajos recursos. Además, idearon múltiples mejoras arquitectónicas y de capacitación para contrarrestar el sobreajuste mientras entrenaban en miles de tareas. Evaluaron el rendimiento del modelo en más de 40 000 direcciones de traducción utilizando herramientas creadas específicamente para este propósito: un punto de referencia automático (FLORES-200), una métrica de evaluación humana (XSTS) y un detector de toxicidad que cubre todos los idiomas del modelo. En comparación con los modelos de última generación anteriores, este modelo logra una mejora promedio del 44% en la calidad de la traducción medida por BLEU. Al demostrar cómo ampliar NMT a 200 idiomas y hacer que todas las contribuciones en este esfuerzo estén disponibles gratuitamente para uso no comercial, este trabajo sienta una base importante para el desarrollo de un sistema de traducción universal.

NLLB Team. Scaling neural machine translation to 200 languages. Nature 630, 841–846 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07335-x>.

Atlas de la médula espinal y terapia génica en lesiones medulares

Los investigadores han desarrollado un modelo de cuatro dimensiones de lesión de la médula espinal en ratones, que muestra cómo casi medio millón de células de la médula espinal responden con el tiempo a lesiones de diversa gravedad. El modelo, conocido como atlas celular, podría ayudar a los investigadores a resolver cuestiones pendientes y desarrollar nuevos tratamientos para personas con lesión de la médula espinal (LME).

"Si se sabe qué hace cada célula de la médula espinal en respuesta a una lesión, se podrían utilizar esos conocimientos para desarrollar terapias personalizadas y basadas en mecanismos", afirma **Mark Anderson**, neurobiólogo del Instituto Federal Suizo de Tecnología en Ginebra, Suiza, que trabajó en el atlas. Anderson y sus colegas utilizaron algoritmos de aprendizaje automático para construir el atlas mapeando datos de la secuenciación de ARN y otras técnicas de biología celular. Describieron el trabajo en un artículo de *Nature* y han puesto el atlas completo a disposición a través de una plataforma en línea. El atlas es un recurso valioso para probar hipótesis sobre las LME, dice **Binhai Zheng**, que estudia la regeneración de la médula espinal en la Universidad de California en San Diego.

Los investigadores examinaron secciones de la médula espinal, tomadas de 52 ratones lesionados e ileos 1, 4, 7, 14, 30 y 60 días después de la lesión. Su análisis involucró 18 condiciones experimentales de LME, incluidos diferentes tipos de lesiones y niveles de gravedad. Utilizaron herramientas de secuenciación de ARN para explorar cómo respondieron 482 825 células a las lesiones a lo largo del tiempo.

La médula espinal, al igual que el cerebro, está formada por un tejido delicado que está aislado del sistema inmunitario del cuerpo mediante barreras físicas que restringen la entrada de células inmunitarias. Pero cuando la médula espinal se daña, las células inmunitarias del cuerpo se infiltran en el sitio de la lesión y activan respuestas inflamatorias. Esto mantiene la lesión libre de infección, pero también puede afectar la curación y empeorar las lesiones. Los investigadores demostraron que la afluencia alcanza su punto máximo entre 7 y 14 días después de la lesión. También descubrieron que la lesión afecta inmediatamente la función de las células que forman la barrera hematoencefálica y la barrera aracnoidea, una membrana protectora que cubre la médula espinal.

Los genes asociados con la disfunción en estas barreras se activaron cada vez más en los primeros cuatro días después de la lesión, pero su expresión comenzó a disminuir el día siete. Los investigadores también compararon las respuestas celulares a las lesiones en ratones jóvenes y viejos. Cuando ocurre una LME, células especializadas llamadas astrocitos forman un borde delgado alrededor de la lesión en la médula espinal y la sellan para proteger los tejidos adyacentes. Estas barreras protectoras desempeñan un papel crucial en la reparación y recuperación de heridas. El estudio encontró que los astrocitos perdieron su capacidad de responder a las lesiones y formar fronteras protectoras alrededor de las lesiones en animales viejos, pero no en los jóvenes. "Al observar las imágenes histológicas, se puede ver a simple vista que estas barreras se forman de manera muy sólida en animales jóvenes, pero son completamente disfuncionales en ratones viejos", dice Anderson. Como resultado, los ratones más viejos tenían lesiones más grandes con una pérdida neuronal más extensa y una mayor invasión de las células inmunes. Su capacidad para recuperarse de una LME también se redujo, lo que provocó deficiencias funcionales y parálisis.

Utilizando los conocimientos del atlas, los investigadores diseñaron una terapia genética para promover la reparación de heridas después de una lesión medular en ratones mayores. Utilizaron un virus para administrar genes programados para expresar tres factores de crecimiento (EGF, FGF2 y VEGF) a las células de la médula espinal. Estas proteínas pueden estimular el crecimiento de astrocitos y células que forman la barrera hematoencefálica.

Cuando se inyectó en la médula espinal torácica inferior en ratones viejos dos días antes de la lesión medular, el tratamiento aumentó la cantidad de astrocitos que forman bordes, redujo la infiltración de células inmunes dañinas y ayudó a restaurar la integridad de la barrera sangre-médula espinal. Como resultado, los ratones tratados tuvieron lesiones de la médula espinal más pequeñas y contenidas y recuperaron su capacidad de caminar tan bien como los ratones jóvenes que experimentaron lesiones similares.

Los investigadores dicen que el componente de terapia génica de su estudio proporciona una prueba de principio, pero advierten que se necesita más trabajo antes de que este enfoque pueda beneficiar potencialmente a personas con lesiones similares.

Un desafío clave será controlar la duración de los efectos de la terapia génica. "No necesariamente queremos estimular crónicamente este tipo de respuesta proliferativa de astrocitos", dice **Timothy O'Shea**, ingeniero médico de la Universidad de Boston en Massachusetts. También será fundamental determinar el mejor momento para administrar dichos tratamientos.

Naddaf M. Nature, 19 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02069-2>

Skinnider, M. A. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07504-y> (2024).

Estados Unidos presenta acusación de fraude contra científico de CUNY que ayudó a desarrollar fármacos contra el Alzheimer

El Departamento de Justicia acusa a **Hoau-Yan Wang** de fabricar y falsificar datos relacionados con el medicamento simufilam de Cassava Sciences. Las autoridades federales acusaron ayer a un científico de la Universidad de la Ciudad de Nueva York (CUNY) involucrado en el desarrollo de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer por "defraudar a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) por aproximadamente \$16 millones" en subvenciones, según un comunicado de prensa del Departamento de Justicia (DOJ).

Hoau-Yan Wang había estado bajo investigación por CUNY y las autoridades federales durante más de dos años por presunto fraude asociado con sus experimentos de ciencia básica, algunos de los cuales subyacen al controvertido medicamento simufilam que está desarrollando Cassava Sciences. Wang, un antiguo colaborador de Cassava y asesor remunerado de la empresa, también recibió en 2022 un informe de inspección de laboratorio condenatorio de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. La agencia criticó duramente sus análisis de muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo para un ensayo clínico del fármaco de Cassava, que según algunos científicos pone en duda su supuesta eficacia.

El año pasado, *Science* informó que un comité de investigación de CUNY había encontrado pruebas sólidas de imágenes manipuladas en las publicaciones de Wang. Eso incluyó un artículo de 2012 en *The Journal of Neuroscience* que concluía que el simufilam reducía los efectos tóxicos de la beta amiloide, una proteína cuya acumulación anormal en el cerebro se considera ampliamente como una causa del Alzheimer. El informe de CUNY también implicó a **Lindsay Burns**, vicepresidenta senior de neurociencia de Cassava y coautora de algunos de los mismos artículos, como responsable principal o parcial de algunos posibles errores o malas conductas.

El bioquímico **Kevin Gardner** estaba entre un grupo de científicos de CUNY al que la escuela pidió que escribieran una evaluación preliminar del trabajo de Wang. Calificó los hallazgos del panel de investigación posterior como "vergonzosos más allá de las palabras". Reflejaba un historial de investigación "aborrecible" y "repugnante". Después de que el informe se hizo público, CUNY puso en suspenso una posible acción disciplinaria contra Wang para revisar cómo se había filtrado a *Science*.

Según el comunicado del Departamento de Justicia, el presunto fraude de Wang ocurrió entre mayo de 2015 y abril de 2023. Dijo que estuvo involucrado en “un plan para fabricar y falsificar datos científicos en solicitudes de subvención presentadas al NIH en nombre de él mismo y de la compañía biofarmacéutica”. El precio de las acciones de Cassava se desplomó inmediatamente después de la publicación del Departamento de Justicia del 28 de junio, cerrando con una caída del 35%.

Piller C. *Science*, 28 June, 2024. doi: [10.1126/science.zabx1q6](https://doi.org/10.1126/science.zabx1q6)

A los perros no le gustan las tortugas marinas

Los perros pueden ser una amenaza para las tortugas marinas en todo el mundo. Una serie de estudios encuentra que los caninos están matando a los reptiles y destruyendo sus nidos. En 2010, los investigadores comenzaron a documentar una serie de hallazgos espantosos a lo largo de la costa noreste de Brasil. Tortugas marinas muertas yacían en la playa: con las aletas destrozadas, los mordiscos en la garganta y la sangre esparcida por la arena. Las huellas encontradas alrededor de los reptiles muertos o moribundos apuntaban al único posible culpable: los perros.

Los científicos han escuchado durante mucho tiempo informes de perros que se alimentan de tortugas marinas. Se sabe que los caninos que deambulan libremente se alimentan de los nidos e incluso de las hembras adultas que llegan a la costa para poner huevos. Pero no está claro cuál es la amenaza que representan, especialmente en relación con los depredadores de tortugas más típicos, como los jaguares y los coyotes.

Un conjunto de estudios está empezando a cambiar eso. Las encuestas han detectado ataques de perros en importantes playas de anidación de tortugas marinas en todo el mundo. La mayoría de las víctimas pertenecen a especies vulnerables o en peligro de extinción, por lo que la muerte de incluso un solo adulto es un duro golpe para la población reproductora, dicen los expertos. Un estudio de 1979 encontró que hasta el 38% de los nidos en el Parque Nacional Tortuguero de Costa Rica fueron destruidos por depredadores en un período de cinco meses. Entre los perpetradores se encontraban pizotes y buitres, pero “los perros causaron el mayor daño”, escribieron los investigadores. El conjunto de datos más extenso publicado hasta el momento se publicó en marzo. En el *Journal of the Marine Biological Association* del Reino Unido, investigadores de Brasil informaron que, entre 2010 y 2019, los perros mataron a 55 tortugas marinas adultas. Las víctimas fueron la tortuga golfina (*Lepidochelys olivacea*), la tortuga boba (*Caretta caretta*) y la tortuga verde (*Chelonia mydas*), en peligro de extinción.

Datos similares han surgido de otros lugares. Un estudio de 2022 documentó la depredación de tortugas marinas por parte de perros en Costa Rica. Los perros habían roto los caparazones de dos tortugas marinas golfinas y se habían comido partes de los hombros y las ingles. En Grecia, 18 tortugas bobas fueron encontradas heridas por perros en 2014 y 2015, dos de las cuales murieron, según un informe de 2019. Siete tortugas marinas verdes y bobas fueron encontradas heridas por perros en el norte de Chipre entre 2018 y 2023; según otro informe, solo dos sobrevivieron. Mientras tanto, un estudio realizado en Bangladesh en 2011 encontró que cinco hembras de tortugas golfinas habían sido asesinadas por perros desde que comenzaron los estudios en 2005. Y en las islas Andamán y Nicobar, nueve tortugas golfinas fueron asesinadas por perros y tres fueron acosadas de regreso al mar, según un estudio de 2006.

Los perros agredieron a decenas de tortugas en 2021 y 2022 en la isla de Sal, en el archipiélago de Cabo Verde, según **Albert Taxonera**, fundador y director del Proyecto Biodiversidad, una organización conservacionista con sede en el archipiélago. Doce tortugas murieron en 2021, dice Taxonera, y nueve en 2022. En Jamaica, 12 tortugas han sido atacadas o asesinadas por perros en tres playas desde 2022, cuando comenzaron a llegar informes, según **Damany Calder**, funcionaria ambiental de la rama de gestión de ecosistemas de la Agencia Nacional de Planificación y Medio Ambiente del país.

La depredación de nidos también es un problema en muchas zonas del mundo. En un importante sitio de anidación de tortugas en la isla de Nias, frente a la costa occidental de Sumatra en Indonesia, casi todos los nidos documentados fueron cazados furtivamente por humanos o comidos por perros durante la temporada 2023-24, dice **Hiltrud Cordes**, directora del programa y directora ejecutiva de *Turtle Foundation*, una organización conservacionista internacional que trabaja en la región.

Los datos proporcionados a *Science* por *Sea Turtle Conservancy*, con sede en Florida, muestran que de 2013 a 2023, la depredación de nidos de tortugas carey en peligro crítico de extinción en la playa de Chiriquí en Panamá se ha mantenido relativamente constante a pesar de las repetidas intervenciones de la organización. Las tasas de depredación alcanzaron un máximo del 49% en 2014, pero siguen siendo altas hoy: en 2023, casi el 30% de los nidos fueron capturados por perros.

Las tortugas marinas se enfrentan a numerosos depredadores en tierra. Los jaguares matan tortugas marinas adultas en América Central y del Sur, mientras que los carnívoros más pequeños, como zorros, zorrillos, coyotes, chacales y dingos, se alimentan de nidos en diversas partes del mundo. Aún no está claro qué grado de amenaza representan los perros en comparación con estos otros depredadores, porque los datos sobre todos los tipos de depredación son escasos. Las tortugas desembarcan en miles de playas y sólo se estudian unas pocas. En algunas regiones, la depredación de perros puede representar un porcentaje significativo de las muertes de tortugas marinas o de la depredación de nidos.



Tortuga carey muerta por un perro en Isla Colón en Panamá

[doi: 10.1126/science.zpl0141](https://doi.org/10.1126/science.zpl0141)

El microbioma afecta la mielinización cerebral

Brittany Needham, del Stark Neurosciences Research Institute y del *Department of Anatomy, Cell Biology, and Physiology*, en la *Indiana University School of Medicine* de Indianapolis, cuenta lo siguiente en un ensayo que publica *Science*:

Una vez, cuando quité una lámpara vieja del techo, descubrí cables doblados y crujientes enredados en el interior, con el metal desnudo expuesto y el aislamiento de goma despegándose. La lámpara no había sido movida en una década. Los mecanismos internos estaban cerrados, supuestamente protegidos de tan drástico deterioro con una capa protectora alrededor de los cables. No fue hasta que se retiró la vieja lámpara que se reveló su condición potencialmente peligrosa.

De manera similar, nuestro cerebro es una maraña organizada de cables. Muchos cables neuronales, o axones, están envueltos en una vaina grasa de mielina que aísla las señales eléctricas que gobiernan nuestras emociones, decisiones y acciones, etc. Este aislamiento depende del funcionamiento adecuado de un tipo de célula cerebral especializada llamada oligodendrocitos. Si la mielina se desprende para exponer los axones neuronales desnudos en lugares donde deberían estar cubiertos, los cerebros funcionan de manera diferente. Sin embargo, a diferencia de la lámpara del techo, que se retira e inspecciona fácilmente, el cerebro está estrechamente protegido por la barrera hematoencefálica, lo que lo deja inaccesible a muchas moléculas, fármacos e incluso herramientas experimentales que podrían usarse para su estudio. Esta protección hace que el estudio del deterioro de la mielina sea una actividad fascinante.

Sin embargo, en nuestro laboratorio estábamos estudiando el otro extremo del cuerpo, los intestinos, donde estábamos investigando una molécula que las bacterias intestinales pueden producir, pero nuestro cuerpo no. Esta pequeña molécula, más simple que cualquier proteína, se llama 4-etilfenol (4EP). Cuando las bacterias intestinales reciben el sustrato adecuado desde el estómago, como el aminoácido tirosina, ciertas bacterias pueden metabolizar el sustrato en 4EP. El 4EP pasa a los tejidos del huésped y rápidamente se sulfata en sulfato de 4-etilfenilo (4EPS).

Mis colegas y yo comenzamos a prestar atención al 4EPS cuando medimos niveles más altos en modelos de ratón y humanos con desarrollo neurológico atípico. Encontramos niveles de 4EPS en muestras de plasma de una cohorte de niños en el espectro del autismo que eran casi siete veces más altos que los de muestras de individuos de control. Cuando inyectamos 4EPS a ratones durante algunas semanas, nuestra primera observación fue que los ratones se comportaban un poco diferente: se escondían más y exploraban con menos audacia en las pruebas de comportamiento. ¿Podría ser 4EPS una de las señales neuroactivas tan buscadas producidas por bacterias intestinales y que, según la hipótesis, modulan directamente el cerebro?

Podría decirse que el aspecto más interesante de la comunidad bacteriana intestinal también obstaculiza a los investigadores en su estudio. El microbioma es una jungla de tamaño micro que comprende una vasta red genética, que se comunica estrechamente con nuestros cuerpos pero que también está continuamente expuesta al ambiente exterior a través del tracto gastrointestinal abierto. Esta complejidad ha hecho que las relaciones causales entre las bacterias intestinales y los sofisticados sistemas huésped, especialmente el cerebro, sean difíciles de identificar. Definir las moléculas específicas que median estas relaciones es la próxima gran frontera en la investigación de la microbiota intestinal.

Las bacterias del microbioma intestinal producen pequeñas moléculas que ingresan al torrente sanguíneo y llegan a muchos tejidos. La molécula sulfato de 4-etilfenilo (4EPS) llega al cerebro y afecta la mielinización.

Para administrar 4EPS a ratones en el contexto biológico adecuado y probar su papel como señal bioactiva, diseñamos cepas bacterianas con una posible vía biosintética de 4EP. Las cepas de diseño

resultantes eran idénticas excepto que secretaban (4EP+) o carecían (4EP-) de esta vía. Luego colonizamos ratones libres de gérmenes con bacterias 4EP+ o 4EP- y estudiamos si el comportamiento de estos dos grupos difería. Inmediatamente observamos el mismo comportamiento tímido en estos ratones colonizados.

En este punto, pudimos controlar la producción de 4EPS derivada del intestino y medir el comportamiento alterado. A continuación, trabajamos para caracterizar los pasos desconocidos intermedios. Descubrimos que 4EPS podía ingresar al torrente sanguíneo y al cerebro, por lo que realizamos estudios de imágenes de todo el cerebro. Utilizamos autorradiografía para identificar regiones de mayor actividad cerebral e imágenes de ultrasonido funcional para medir el flujo sanguíneo, un método para correlacionar patrones de actividad en todo el cerebro. Estas técnicas redujeron nuestra lista de qué regiones del cerebro pueden verse afectadas por 4EPS. Nuestra medición posterior de la expresión genética dentro de esta lista específica de regiones del cerebro destacó una fuerte señal en los oligodendrocitos productores de mielina.

Comenzamos a caracterizar fenotipos potenciales de mielina para obtener una imagen amplia de los efectos dependientes de 4EPS sobre la madurez de los oligodendrocitos, su producción de mielina y las capas de mielina funcionales resultantes en las neuronas. A nivel celular, observamos expresión genética diferencial y perfiles de maduración celular. Las técnicas de resonancia magnética (MRI) global y tomografía electrónica proporcionaron visualización y cuantificación de tractos de mielina a lo largo de los axones y anillos de mielina alrededor de secciones transversales de axones, respectivamente.

Estos datos proporcionaron una ventana al cerebro, similar a cuando se quitaba la lámpara del techo y se exponían los cables. Estaban los axones, protegidos en el cerebro por barreras estrechas y a cierta distancia del intestino, pero con sus capas aislantes de mielina perturbadas. Descubrimos que la mielina en los ratones 4EP+ era más delgada y menos organizada que la de los ratones 4EP- y que había un mayor porcentaje de axones neuronales que no tenían mielina en absoluto. Hasta ahora, nuestros datos respaldan la idea de que 4EPS distorsiona la proporción de células precursoras tempranas y oligodendrocitos maduros que pueden producir mielina.

Nuestro primer paso para conectar la mielinización y los cambios de comportamiento que observamos fue darles a los ratones un fármaco que induce a los oligodendrocitos a diferenciarse y madurar. Sorprendentemente, se rescataron fenotipos de comportamiento y los ratones volvieron a hábitos de exploración de nivel de control cuando se restableció la mielinización. Este trabajo condujo a un ensayo clínico de fase 1 en el que informamos que un adsorbente oral restringido al sistema gastrointestinal reducía los niveles de 4EPS y otras moléculas pequeñas (es decir, similar a comer pequeñas cuentas que pasan directamente a través de su sistema y atrapan 4EPS a lo largo de su cuerpo) y se asoció con mejores puntuaciones clínicas de ansiedad e irritabilidad. Estos resultados sugieren que apuntar a los metabolitos derivados del intestino puede mejorar los síntomas asociados con la función cerebral.

El rumor en torno al eje microbiano intestino-cerebro ha aumentado constantemente, pero hasta que comprendamos los mecanismos de comunicación a lo largo de este eje a nivel molecular, las asociaciones entre un perfil microbiano intestinal alterado y los trastornos del cerebro no serán suficientes para desarrollar terapias y tratamientos viables. Una combinación de trabajo específico para definir vías de moléculas pequeñas como 4EPS junto con enfoques integrales que pregunten qué moléculas pequeñas intestinales son significativas continuarán avanzando en nuestra capacidad para manipular los niveles de metabolitos microbianos para la modulación de la fisiología del huésped y los síntomas neurológicos.

Needham B. Exposed wires: A microbial metabolite influences myelination in the brain. Science 2024; Vol 385, Issue 6704, p. 37. DOI: [10.1126/science.adq2344](https://doi.org/10.1126/science.adq2344).

Codificación semántica durante la comprensión del lenguaje con resolución unicelular

A partir de secuencias de sonidos del habla o letras, los humanos pueden extraer significados ricos y matizados a través del lenguaje. Esta capacidad es esencial para la comunicación humana. Sin embargo, a pesar de una comprensión cada vez mayor de las áreas del cerebro que sustentan el procesamiento lingüístico y semántico, la derivación del significado lingüístico en el tejido neural a nivel celular y en la escala de tiempo de los potenciales de acción siguen siendo en gran medida desconocidos. **Mohsen Jamali y colegas** grabaron desde células individuales en la corteza prefrontal izquierda dominante del lenguaje mientras los participantes escuchaban oraciones semánticamente diversas e historias naturalistas. Al rastrear sus actividades durante el procesamiento natural del habla, descubrieron una representación cortical a escala fina de la información semántica por parte de neuronas individuales. Estas neuronas respondieron selectivamente a significados de palabras específicas y distinguieron de manera fiable las palabras de las que no eran palabras. Además, en lugar de responder a las palabras como representaciones de memoria fijas, sus actividades eran muy dinámicas y reflejaban los significados de las palabras en función de los contextos de sus oraciones específicas e independientemente de su forma fonética. Estos conjuntos de células predijeron con precisión las categorías semánticas amplias de las palabras tal como se escuchaban en tiempo real durante el habla y cómo rastrearon las oraciones en las que aparecían. Los autores también mostraron cómo se codificaba la estructura jerárquica de estas representaciones de significado y cómo estas representaciones se asignaban a la población celular. En conjunto, estos hallazgos revelan una organización cortical finamente detallada de las representaciones semánticas a escala neuronal en humanos y comienzan a iluminar el procesamiento del significado a nivel celular durante la comprensión del lenguaje.

Los humanos son capaces de comunicar significados excepcionalmente detallados a través del lenguaje. Sin embargo, aún se desconoce en gran medida cómo las neuronas del cerebro humano representan el significado lingüístico y cuál puede ser su organización funcional. El procesamiento perceptual inicial de la información lingüística lo llevan a cabo regiones de la corteza auditiva para el habla o regiones visuales para la lectura. Desde allí, la información fluye hacia la red lateralizada izquierda selectiva del lenguaje amodal de regiones frontales y temporales que asignan formas de palabras a significados de palabras y las ensamblan en representaciones a nivel de frase y oración. El procesamiento de significados extraídos del lenguaje también involucra áreas amplias fuera de esta red selectiva del lenguaje, con evidencia divergente que sugiere que el procesamiento semántico puede estar ampliamente distribuido a través de la corteza o que, alternativamente, puede concentrarse en unos pocos "centros" semánticos que procesan el significado del lenguaje como tal, así como otras modalidades. Sin embargo, aún no está definido cómo se representa la información lingüística y semántica en el nivel computacional básico de las neuronas individuales durante la comprensión del lenguaje natural en los humanos.

A pesar de una comprensión cada vez mayor del procesamiento semántico a partir de estudios de imágenes, se sabe poco sobre cómo las neuronas humanas procesan o representan los significados de las palabras durante la comprensión del lenguaje. Además, aunque el procesamiento del habla depende en gran medida del contexto, aún se desconoce en gran medida cómo la información contextual influye en las representaciones de significado y cómo estos cambios pueden ejemplificarse dentro de oraciones a escala celular. Finalmente, aunque el conocimiento semántico está altamente estructurado, se sabe poco acerca de cómo las células o conjuntos de células representan las relaciones semánticas entre palabras o clases de palabras durante el procesamiento del habla y cuál puede ser su organización funcional.

Las grabaciones de una sola neurona tienen el potencial de comenzar a desentrañar algunas de las dinámicas en tiempo real de la comprensión de palabras y oraciones en una resolución espacial y temporal combinada que ha sido en gran medida inaccesible a través de los enfoques tradicionales de la neurociencia humana.

Jamali, M., Grannan, B., Cai, J. et al. Semantic encoding during language comprehension at single-cell resolution. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07643-2>.

Anticoncepción masculina reversible mediante inhibición dirigida de la serina/treonina quinasa 33

Existen numerosas formas de anticoncepción femenina en uso clínico, pero la anticoncepción masculina sigue siendo muy limitada y carece de un enfoque basado en medicamentos. Una quinasa poco conocida llamada STK33 está enriquecida en los testículos, y tanto los hombres como los ratones que carecen de esta quinasa son infértiles. Sobre la base de estos hallazgos, **Ku et al.** realizaron pruebas de detección de fármacos a gran escala para identificar inhibidores químicos de STK33, obtuvieron estructuras cristalinas de STK33 con algunos de los compuestos y utilizaron esta información para informar estudios de relación estructura-actividad. El compuesto más prometedor redujo con éxito la fertilidad *in vivo* en ratones macho sin ningún problema de seguridad detectable. Es importante destacar que los efectos de este tratamiento fueron reversibles y los ratones recuperaron su fertilidad poco después de suspender el tratamiento.

Los hombres o ratones con mutaciones homocigotas de serina/treonina quinasa 33 (STK33) son estériles debido a la morfología y motilidad defectuosas de los espermatozoides. Para evaluar químicamente STK33 para la anticoncepción masculina con inhibidores específicos de STK33, analizaron una colección multimillonaria de compuestos de bibliotecas químicas codificadas por ADN, descubrieron potentes inhibidores específicos de STK33, determinaron la estructura del dominio de quinasa STK33 unida con un CDD-2211 truncado y generaron un CDD-2807 de éxito optimizado que demuestra una potencia celular nanomolar (concentración inhibidora medio máxima = 9.2 nanomolar) y una estabilidad metabólica favorable. En ratones, CDD-2807 no mostró toxicidad, cruzó eficientemente la barrera hematotesticular, no se acumuló en el cerebro e indujo un efecto anticonceptivo reversible que fenocopiaba las perturbaciones genéticas de STK33 sin alterar el tamaño de los testículos. Por lo tanto, STK33 es un objetivo anticonceptivo no hormonal químicamente validado, y CDD-2807 es un compuesto herramienta eficaz.

Ku AF et al. Reversible male contraception by targeted inhibition of serine/threonine kinase 33. Science 2024; Vol 384, Issue 6698. pp. 885-890. DOI: 10.1126/science.adl2688

Reglas para cultivar modelos de embriones en laboratorio

Los países están debatiendo cómo regular la investigación que utiliza modelos de embriones basados en células madre. Estarán atentos al enfoque voluntario del Reino Unido. El Reino Unido ha desarrollado sus primeras normas para guiar la investigación utilizando modelos de embriones humanos. Los científicos dicen que están contentos de que el país haya aclarado su posición en este campo en rápida evolución.

El código de práctica voluntario, publicado el 3 de julio, prohíbe a los investigadores implantar modelos de embriones elaborados a partir de células madre humanas en el útero de una persona viva u otro animal. Pero no establece límites de tiempo fijos sobre cuánto tiempo se pueden cultivar los modelos en el laboratorio, como han propuesto algunos otros países. En cambio, el código exige que los proyectos propongan sus propios límites sobre la base del tiempo mínimo necesario para lograr sus

objetivos científicos, y que se establezca un comité de supervisión para revisar y aprobar los proyectos.

La investigación con embriones humanos está estrictamente regulada en la mayoría de los países, incluido el Reino Unido, pero hasta ahora el país no ha tenido reglas específicas que guíen la investigación con modelos de embriones cultivados en laboratorio. El nuevo código, desarrollado por la Universidad de Cambridge, la organización benéfica *Progress Educational Trust* (PET) con sede en Londres y un equipo de investigadores, llena un vacío en la gobernanza y aborda las preocupaciones éticas planteadas por los avances en este campo.

"El Reino Unido tiene una historia de establecimiento rápido de normas nacionales sobre la investigación con embriones humanos y la medicina reproductiva, a menudo mediante consultas públicas", dice **Misao Fujita**, bioética de la Universidad de Kyoto en Japón. "El mundo está prestando mucha atención a los acontecimientos en el Reino Unido".

La investigación sobre modelos de embriones basados en células madre se ha disparado en los últimos cinco años. Los modelos recrean varios aspectos del desarrollo embrionario temprano y podrían proporcionar información sobre la infertilidad y la pérdida del embarazo. Son atractivos para los investigadores porque no enfrentan las mismas restricciones legales y éticas que los embriones humanos reales y pueden cultivarse en grandes lotes. Pero a medida que los modelos se han vuelto más avanzados, han planteado sus propias cuestiones éticas, que muchos países están abordando.

El código del Reino Unido ayudará a los investigadores a "avanzar con una comprensión clara del proceso dentro de su jurisdicción", dice el biólogo de células madre y desarrollo **Amander Clark**, presidente de la Sociedad Internacional para la Investigación de Células Madre (ISSCR) en Evanston, Illinois. El mes pasado, la ISSCR anunció que había creado un grupo de trabajo sobre modelos de embriones, codirigido por Clark, que hará recomendaciones para actualizar las directrices de la ISSCR.

Aunque el código del Reino Unido no es jurídicamente vinculante, **Sandy Starr**, subdirector del PET, dijo en una rueda de prensa que estaba "seguro" de que sería ampliamente adoptado por la comunidad de investigación, incluidos los financiadores, los editores y los reguladores. Como consecuencia, esperaba que "a quienes no lo cumplieran les resultaría imposible o difícil publicar en una revista de renombre, obtener financiación para sus investigaciones y, además, se enfrentarían al oprobio de sus pares".

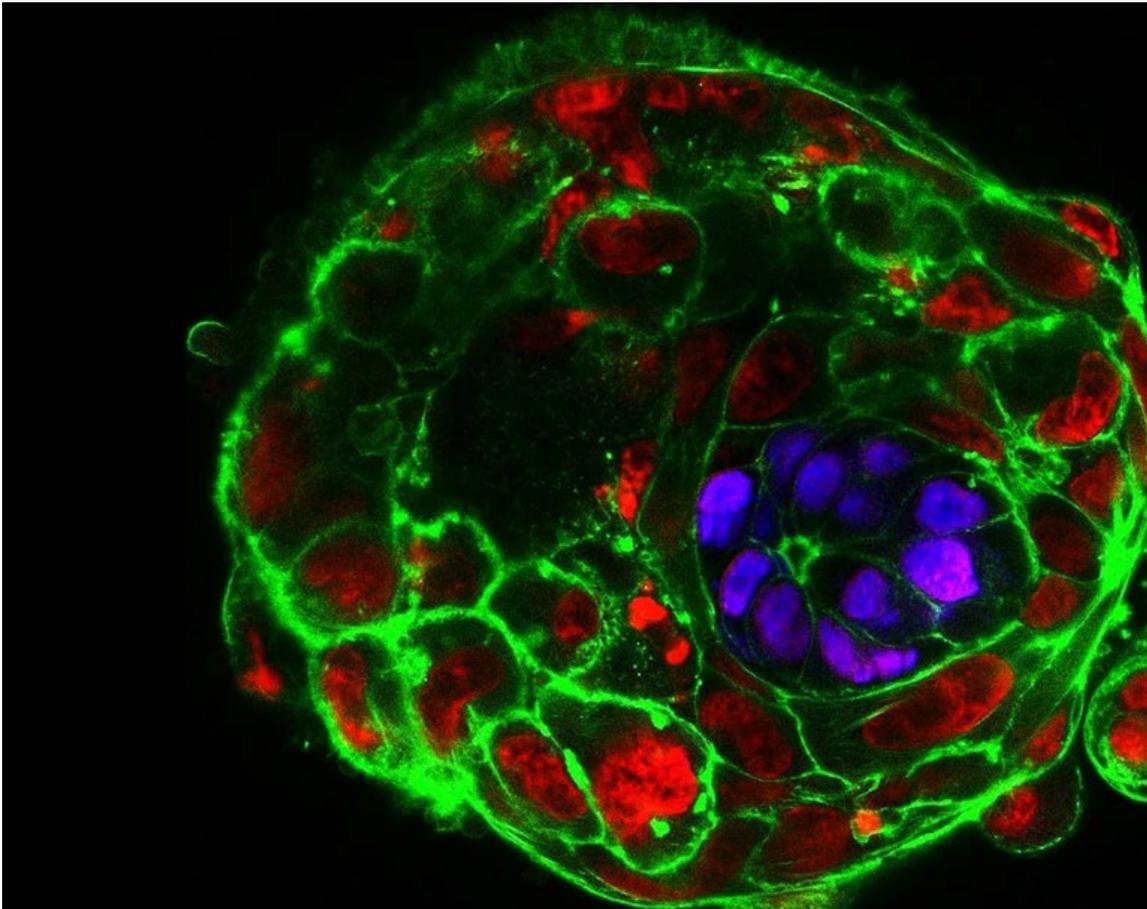
Al desarrollar las directrices, el equipo envió un borrador inicial para su revisión a más de 50 investigadores de todo el mundo, incluidos Israel, Japón y Australia. **Jacob Hanna**, biólogo de células madre del Instituto Weizmann de Ciencias en Rehovot, Israel, que estuvo entre los que revisaron un primer borrador, dice que el código integra bien sus comentarios y su enfoque inclusivo le dará mayor importancia a nivel mundial. "Las directrices y recomendaciones son sensatas, cuidadosas, con mirada de futuro", añade.

El código recomienda que el comité de supervisión revise las propuestas de investigación utilizando modelos de embriones basados en células madre y que todas las propuestas se anoten en un registro. Los proyectos deben aprobarse si se ajustan a un conjunto de principios de investigación, incluido el de tener un objetivo científico bien justificado, obtener el consentimiento adecuado de los donantes de las células iniciales y aclarar los beneficios de la investigación.

El código, que se actualizará periódicamente, también requiere que los investigadores especifiquen cómo se terminarán sus modelos, utilizando métodos como la congelación instantánea o la fijación química para destruir las funciones de las células.

Pero **Søren Holm**, bioético de la Universidad de Manchester, Reino Unido, que también reside en Oslo, dice que la gran discreción otorgada al comité de supervisión podría generar sospechas de que priorizará las promesas científicas sobre las preocupaciones éticas; en otras palabras, las personas podrían preocuparse de que “no regulará la ciencia, sino que simplemente la legitimará”. Debido a que no se compromete a imponer límites estrictos al tiempo de cultivo o a la aparición de características problemáticas, como modelos de embriones con etapas avanzadas de desarrollo neuronal, “muchas gente encontrará el código débil”, dice. Si los miembros del comité son vistos como parciales por algún motivo o carentes de la experiencia necesaria, esto podría crear un “obstáculo” para la adopción del código, dice Holm.

Agencias de Francia y los Países Bajos han propuesto que ciertos tipos de modelos de embriones no se cultiven más allá del equivalente a 28 días después de la fertilización.



Micrografía óptica de inmunofluorescencia de un embrión humano diez días después de la fertilización. Los embriones humanos se utilizan para estudiar el desarrollo temprano, pero las versiones cultivadas en laboratorio evitan algunas cuestiones éticas. Crédito: Laboratorio Zernicka-Goetz, Universidad de Cambridge/Biblioteca de fotografías científicas.

Mallapaty S. *Nature*, 3 July, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02171-5>

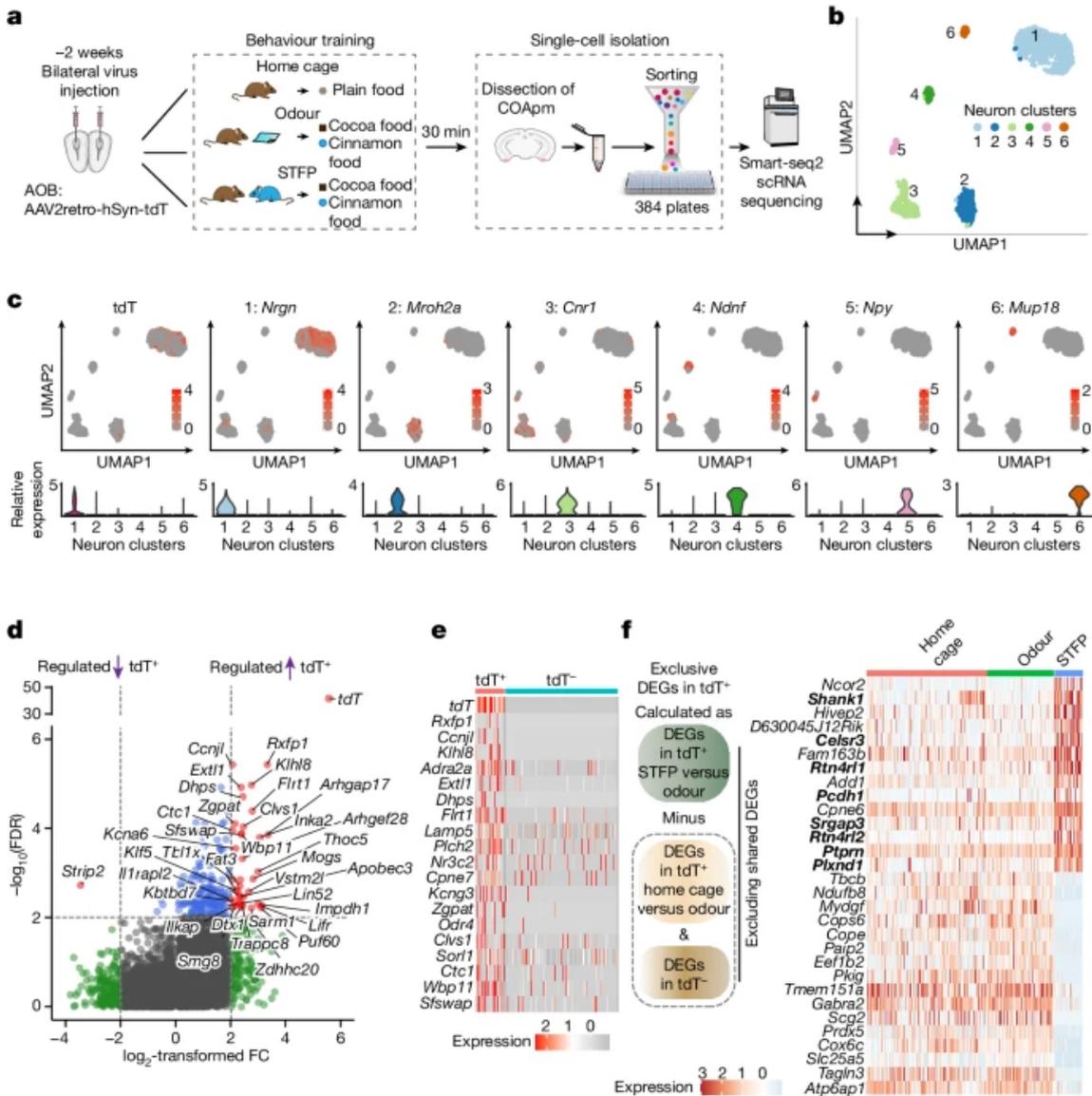
La amígdala cortical consolida una memoria a largo plazo transmitida socialmente

La comunicación social guía la toma de decisiones, que es esencial para la supervivencia. La transmisión social de la preferencia alimentaria (STFP) es un paradigma de memoria ecológicamente relevante en el que un animal aprende un olor a comida deseable de otro animal en un contexto social, creando una memoria a largo plazo. No está claro cómo se adquiere, consolida y almacena la memoria de preferencias alimentarias. **Zhihui Liu y colegas** del *Department of Molecular and Cellular Physiology* y del *Howard Hughes Medical Institute*, de la *Stanford University School of Medicine*, en Stanford, California, mostraron que el núcleo posteromedial de la amígdala cortical (COApm) sirve como un centro computacional en la consolidación de la memoria STFP a largo plazo mediante la integración de entradas olfativas sociales y sensoriales. El bloqueo de la señalización sináptica mediante el circuito basado en COApm abolió selectivamente la consolidación de la memoria STFP sin afectar la adquisición, el almacenamiento o la recuperación de la memoria. La consolidación de la memoria STFP mediada por COApm depende de las entradas sinápticas del bulbo olfatorio accesorio y de las salidas sinápticas al núcleo olfatorio anterior. La consolidación de la memoria STFP requiere la síntesis de proteínas, lo que sugiere un mecanismo de expresión genética. La transcriptómica profunda unicelular y resuelta espacialmente reveló firmas de expresión genética robustas pero distintas inducidas por la formación de memoria STFP en el COApm que son consistentes con la reestructuración de la sinapsis. Estos datos definen así un circuito neuronal para la consolidación de una memoria a largo plazo comunicada socialmente, distinguiendo así mecánicamente la consolidación de la memoria dependiente de la síntesis de proteínas de la adquisición, el almacenamiento o la recuperación de la memoria.

Durante las interacciones sociales, los animales transmiten información como miedo, dolor y preferencias alimentarias a través de señales sensoriales y conductuales. La transmisión social de preferencias alimentarias (STFP) sirve para transmitir información sobre la seguridad alimentaria entre congéneres sociales, creando una memoria duradera de olores de alimentos (memoria STFP) que anula las preferencias alimentarias innatas. Aunque se sabe que la formación de la memoria STFP involucra múltiples regiones del cerebro, no está claro cómo la combinación del olor de los alimentos y la interacción social induce la memoria STFP. Las funciones específicas de varias regiones del cerebro en diferentes etapas de la formación de la memoria STFP (adquisición, consolidación, almacenamiento y recuperación de la memoria) son en gran medida desconocidas, al igual que los circuitos subyacentes. Es probable que el bulbo olfatorio accesorio (AOB) y el bulbo olfatorio principal (MOB) medien las entradas sociales y de sensaciones de olor, respectivamente, durante el entrenamiento STFP, pero no está claro cómo se integran sus señales. El AOB y el MOB se proyectan para distinguir regiones cerebrales posteriores que participan en conexiones extensas, a menudo recíprocas. Estas conexiones podrían integrar la información olfativa del MOB con la información social del AOB, pero no se han estudiado los mecanismos precisos involucrados. Generalmente se piensa que la memoria a corto plazo se consolida en la memoria a largo plazo en al menos dos fases: una fase de consolidación molecular inicial que implica un mecanismo dependiente de la síntesis de proteínas; y una fase posterior de consolidación de sistemas que involucra interacciones dependientes del sueño entre la corteza, la amígdala y el hipocampo.

Un circuito cortical centrado en el núcleo posteromedial de la amígdala cortical (COApm) media selectivamente la fase temprana dependiente de la síntesis de proteínas de la consolidación de la memoria STFP sin estar involucrado en la adquisición, almacenamiento o recuperación de la memoria STFP. A diferencia del hipocampo ventral, que es necesario para codificar información contextual relacionada con los olores, y la corteza orbitofrontal (OFC), que es esencial para las fases posteriores de consolidación y/o recuperación de la memoria STFP, el circuito COApm es exclusivamente esencial

para la consolidación inicial de la memoria STFP, documentando así un mecanismo de consolidación separable para la memoria STFP a largo plazo. La consolidación de la memoria STFP implica cambios específicos de COApm en la expresión de genes que codifican proteínas sinápticas, describiendo así la arquitectura de expresión genética de un proceso de consolidación de memoria definido en un circuito identificado.



Deep scRNA-seq revela que el entrenamiento de STFP induce cambios marcados en la expresión genética en las neuronas COApm.

Liu, Z., Sun, W., Ng, Y.H. et al. The cortical amygdala consolidates a socially transmitted long-term memory. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07632-5>.

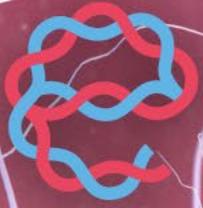
La señalización de adenosina a los astrocitos coordina el metabolismo y la función del cerebro

La computación cerebral realizada por miles de millones de células nerviosas depende de un suministro suficiente e ininterrumpido de nutrientes y oxígeno. Los astrocitos, los omnipresentes vecinos gliales de las neuronas, gobiernan la absorción y el metabolismo de la glucosa en el cerebro, pero los mecanismos exactos de acoplamiento metabólico entre neuronas y astrocitos que garantizan el apoyo a demanda de las necesidades energéticas neuronales no se comprenden completamente. **Shefeeq M. Theparambil y colegas** del *Centre for Cardiovascular and Metabolic Neuroscience, Neuroscience, Physiology and Pharmacology*, en el *University College London*, y en el *Department of Biomedical and Life Sciences*, de la *Lancaster University*, en Reino Unido, muestran, utilizando modelos animales experimentales *in vitro* e *in vivo*, que la activación metabólica de los astrocitos dependiente de la actividad neuronal está mediada por el neuromodulador adenosina que actúa sobre los receptores astrocíticos A2B. La estimulación de los receptores A2B recluta la vía de señalización canónica de adenosina cíclica 3',5'-monofosfato-proteína quinasa A, lo que conduce a una rápida activación del metabolismo de la glucosa de los astrocitos y a la liberación de lactato, que complementa la reserva extracelular de sustratos energéticos fácilmente disponibles. Los modelos experimentales de ratón que implican la eliminación condicional del gen que codifica los receptores A2B en los astrocitos mostraron que la señalización metabólica mediada por adenosina es esencial para mantener la función sináptica, especialmente en condiciones de alta demanda de energía o suministro de energía reducido. La reducción de la expresión del receptor A2B en los astrocitos provocó una importante reprogramación del metabolismo energético del cerebro, impidió la plasticidad sináptica en el hipocampo, afectó gravemente la memoria de reconocimiento y alteró el sueño. Estos datos identifican el receptor de adenosina A2B como un sensor astrocítico de actividad neuronal y muestran que la señalización de AMPc en los astrocitos sintoniza el metabolismo energético del cerebro para respaldar sus funciones fundamentales, como el sueño y la memoria.

Las neuronas del cerebro carecen de reservas metabólicas importantes y requieren un suministro continuo de sustratos energéticos. Los astrocitos almacenan energía química en forma de glucógeno y responden al aumento de la actividad de las neuronas vecinas con una rápida activación del metabolismo de la glucosa. Existe evidencia de que el acoplamiento metabólico entre neuronas y astrocitos es crucial para respaldar la función de los circuitos neuronales que controlan los comportamientos centrales. Una de las características definitorias de la activación metabólica de los astrocitos es el aumento de la producción y liberación de lactato. El lactato complementa la reserva extracelular de sustratos energéticos fácilmente disponibles y su concentración local aumenta rápidamente en respuesta a la actividad neuronal. Evidencia experimental significativa sugiere que la transferencia de lactato de los astrocitos a las neuronas es importante para el apoyo metabólico de la función neuronal. Sin embargo, no está del todo claro cómo exactamente los astrocitos monitorean las necesidades metabólicas de las neuronas vecinas, y qué vías de señalización extracelular e intracelular controlan el metabolismo de la glucosa de los astrocitos y aseguran un suministro ininterrumpido de energía química para apoyar la actividad neuronal.

En los tejidos periféricos como el hígado y los músculos, el aumento del gasto energético recluta rápidamente reservas intracelulares de glucosa a través de la acción de hormonas como el glucagón y las catecolaminas, y la activación de la proteína quinasa A canónica de adenosina 3',5'-monofosfato (cAMP) cíclica (PKA) como vía de señalización. En el cerebro, la actividad de la misma vía de señalización de AMPc-PKA en los astrocitos está regulada por la adenosina y desempeña un papel importante en la coordinación del metabolismo y la función de la energía cerebral.

Theparambil, S.M., Kopach, O., Braga, A. et al. Adenosine signalling to astrocytes coordinates brain metabolism and function. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07611-w>.



euroespes
health



Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

El anticuerpo monoclonal Donanemab contra el Alzheimer

Un medicamento para la enfermedad de Alzheimer obtuvo la aprobación unánime de científicos independientes que asesoran a la FDA, lo que acerca el tratamiento un paso más a su uso en la clínica. Donanemab retarda la progresión de los síntomas, pero persisten dudas sobre la durabilidad de su efecto. Donanemab, sería el segundo en el mercado estadounidense en frenar el deterioro cognitivo provocado por la enfermedad. Pero los efectos de donanemab son modestos, no revierte los síntomas y la FDA podría limitar quién puede tomarlo.

En una reunión celebrada el 10 de junio en la sede de la FDA en Silver Spring, Maryland, los 11 miembros de un comité asesor científico independiente de la FDA votaron que donanemab, elaborado por Eli Lilly, con sede en Indianápolis, Indiana, es eficaz para tratar el Alzheimer, al menos en personas en las primeras etapas de la enfermedad y que sus beneficios superan sus riesgos. El hecho de que se convocara una reunión consultiva fue una sorpresa para muchos observadores, que esperaban que la FDA aprobara rápidamente donanemab sin convocar un comité asesor. En cambio, la FDA retrasó su decisión hasta después de que se pudiera celebrar la reunión pública debido a dudas sobre la eficacia del fármaco en personas con ciertos marcadores de la enfermedad de Alzheimer.

Donanemab es un anticuerpo que ataca al amiloide, una proteína pegajosa que se acumula en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer. En los datos presentados a la FDA, Eli Lilly informó que los 622 participantes del ensayo que recibieron donanemab y completaron el ensayo perdieron sus capacidades cognitivas más lentamente durante el período del estudio que aquellos que recibieron un placebo. Sin embargo, el fármaco no revirtió la progresión de la enfermedad. Las investigaciones muestran que donanemab retarda los síntomas aproximadamente tan bien como el fármaco rival lecanemab, que también ataca al amiloide. Lecanemab es fabricado por las empresas biofarmacéuticas Eisai en Tokio y Biogen en Cambridge, Massachusetts.

A diferencia de ensayos anteriores con anticuerpos monoclonales, el estudio de Eli Lilly evaluó sólo a personas cuyos cerebros contenían tanto amiloide como otra proteína llamada tau que se asocia con el deterioro cognitivo. Donanemab pareció ser más eficaz en personas que tenían niveles de tau bajos a moderados al comienzo del ensayo que en personas que tenían niveles altos. Pero la FDA señaló que la enfermedad podría haber progresado más lentamente en los miembros del grupo con niveles bajos de tau que en aquellos con niveles más altos.

En la reunión, los miembros del comité asesor apoyaron ampliamente el fármaco. Sin embargo, algunos señalaron que Eli Lilly tiene poca evidencia de que el medicamento funcione en personas con muy poca o ninguna tau. Pero el comité decidió no restringir el uso del medicamento basándose en los niveles de tau, porque la detección de tau es compleja y costosa. El comité decidió que un requisito de detección impediría que un número inaceptablemente alto de personas accedieran al medicamento.

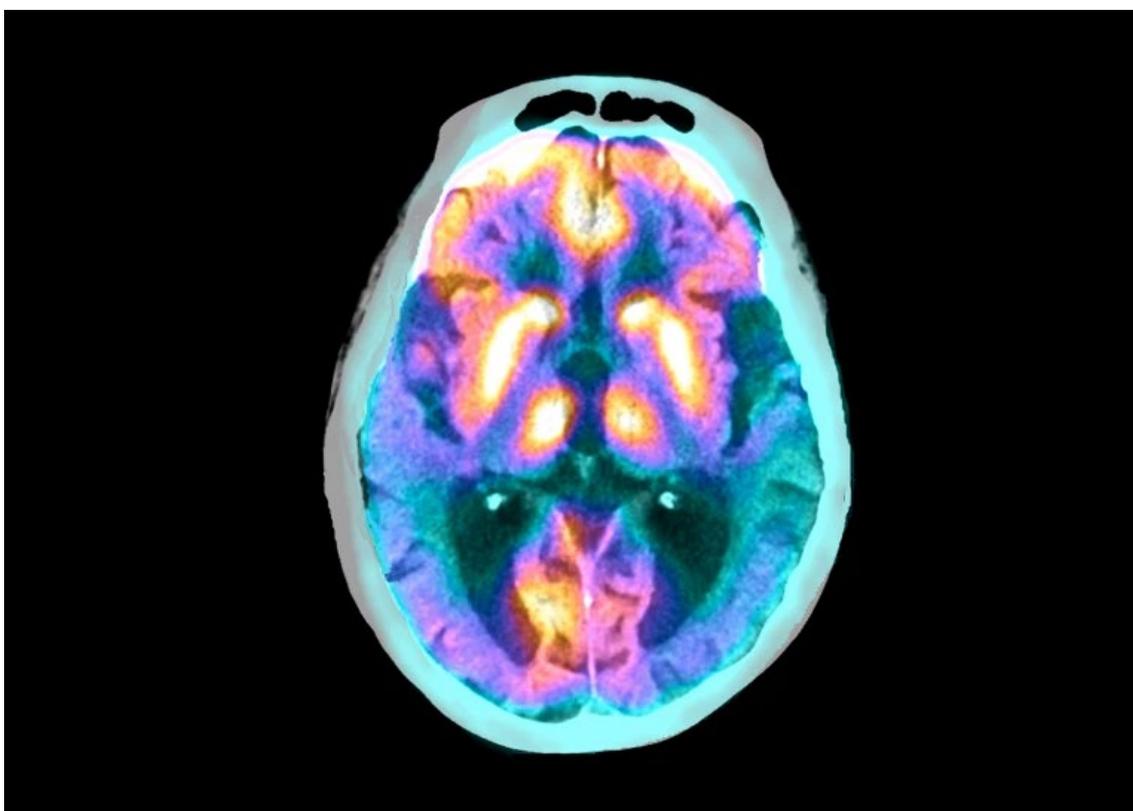
Los miembros del panel también expresaron preocupación por las anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), que están asociadas con hemorragias cerebrales y convulsiones que pueden ser fatales. Se cree que ARIA ocurre cuando los anticuerpos debilitan los vasos sanguíneos del cerebro. Eli Lilly registró más muertes relacionadas con ARIA entre las personas que recibieron el medicamento que en el grupo de placebo. Lecanemab también se ha relacionado con ARIA, pero el mayor riesgo parece ser mucho mayor con donanemab.

La aprobación es un punto positivo para los medicamentos contra el Alzheimer dirigidos a amiloide después de numerosas controversias. A pesar de las objeciones de su comité asesor, la FDA aprobó en 2021 el primer medicamento de este tipo, aducanumab, otro medicamento fabricado por Biogen y Eisai, lo que llevó a tres miembros del comité a dimitir en protesta. Una investigación del Congreso de

los Estados Unidos descubrió más tarde que la FDA había guiado inadecuadamente a los fabricantes a lo largo del proceso de aprobación. Muchas aseguradoras no estaban convencidas de la eficacia del medicamento y la mayoría se negó a cubrirlo. Biogen dejó de fabricar el fármaco a principios de este año. Y se cree que tres personas murieron por afecciones relacionadas con ARIA durante los ensayos clínicos de lecanemab, lo que provocó protestas.

El comité convocado para evaluar donanemab dijo que aún se necesita más investigación sobre el medicamento, por ejemplo, sobre cuánto tiempo se debe tomar y su eficacia en personas con diferentes niveles de tau.

El comité también recomendó más investigaciones sobre la eficacia del fármaco en personas de color: más del 90% de los participantes en el ensayo de Eli Lilly eran blancos. Y querían ver más datos sobre el fármaco en personas con síndrome de Down, que aumenta el riesgo de Alzheimer, o mutaciones genéticas que las hacen más propensas tanto a Alzheimer como a ARIA. **Kathleen Poston**, miembro del comité y neuróloga del Centro Médico de la Universidad de Stanford en California, dice que los científicos necesitan obtener estos datos "para asegurarse de que estos alentadores hallazgos puedan extrapolarse a todas las personas con la enfermedad de Alzheimer". Se espera la decisión final de la FDA a finales de este año.



Una exploración PET y CT combinada de color azul, morado, rosa y amarillo de un cerebro con enfermedad de Alzheimer sobre un fondo negro. Exploraciones superpuestas muestran el cerebro de una persona con la enfermedad de Alzheimer. Crédito: Zephyr/Biblioteca de fotografías científicas

Reardon S. *Nature*, 10 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01726-w>

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

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

Doran, S. J. & Sawyer, R. P. *Front. Neurosci.* 18, 1326784 (2024).

Pleiotropía de APOE en la enfermedad de Alzheimer

Durante las últimas tres décadas, la apolipoproteína E (APOE) ha sido conocida como el mayor modulador genético del riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica, influyendo tanto en la edad promedio de aparición como en el riesgo de desarrollar EA a lo largo de la vida. El alelo *APOE*ε4 aumenta significativamente el riesgo de EA, mientras que el alelo ε2 tiene un efecto protector en relación con el alelo ε3 más común. Sin embargo, existen grandes diferencias en el tamaño del efecto entre los grupos étnicos que probablemente dependan tanto de la ascendencia genética global como de la ascendencia genética local, así como de las interacciones entre genes y medio ambiente. Aunque los primeros estudios vincularon la APOE con la β-amiloide (una de las dos proteínas propensas a la agregación culpables que definen la EA) en la última década, cada vez más trabajos han asociado la APOE con otras proteinopatías neurodegenerativas y cambios cerebrales más amplios relacionados con el envejecimiento, como la neuroinflamación, la energía insuficiencia metabólica, pérdida de la integridad de la mielina y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con posibles implicaciones para la longevidad y la resistencia a los agregados proteicos patológicos. Los nuevos modelos de ratón y otros avances tecnológicos también han permitido una serie de enfoques terapéuticos destinados a atenuar el mayor riesgo de EA vinculado a *APOE*ε4 o mejorar la protección de EA vinculada a *APOE*ε2.

El riesgo de enfermedad de Alzheimer asociado con el genotipo *APOE* está modulado por ancestros genéticos globales y locales, otros *loci* de riesgo genético y el exposoma de por vida de un individuo. Las mutaciones sin sentido de *APOE* están proporcionando información clave sobre la fisiopatología de las tres isoformas clásicas de *APOE*. El genotipo *APOE* podría modular el riesgo de otras enfermedades neurodegenerativas al influir en la patobiología de las proteínas culpables propensas a la agregación. Las isoformas *APOE* afectan una amplia gama de funciones moleculares y celulares en múltiples tipos de células cerebrales a través de mecanismos celulares autónomos y no autónomos. Varias estrategias para atacar terapéuticamente el *APOE* han demostrado eficacia en estudios preclínicos y son prometedoras para su traducción a ensayos clínicos.

Jackson, R.J., Hyman, B.T. & Serrano-Pozo, A. Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00988-2>

La modulación farmacológica de las septinas restaura la homeostasis del calcio y es neuroprotectora en modelos de enfermedad de Alzheimer

Una de las características de la enfermedad de Alzheimer (EA) que contribuye al proceso neurodegenerativo es la alteración de la homeostasis neuronal del calcio. **Princen et al.** identificaron una clase de compuestos llamados ReS19-T que fueron capaces de restaurar la homeostasis del calcio en múltiples modelos *in vitro* e *in vivo* de EA. Los compuestos también pudieron inhibir la activación patológica de los canales de calcio almacenados uniéndose a las septinas y restringiendo la entrada de calcio a las neuronas a través de estos canales. El tratamiento de modelos animales de EA con compuestos ReS19-T redujo la acumulación patológica de proteínas y restableció la función neuronal, lo que sugiere que la normalización de la homeostasis del calcio a través de la modulación de septina podría ser un enfoque eficaz para reducir la neurodegeneración en la EA.

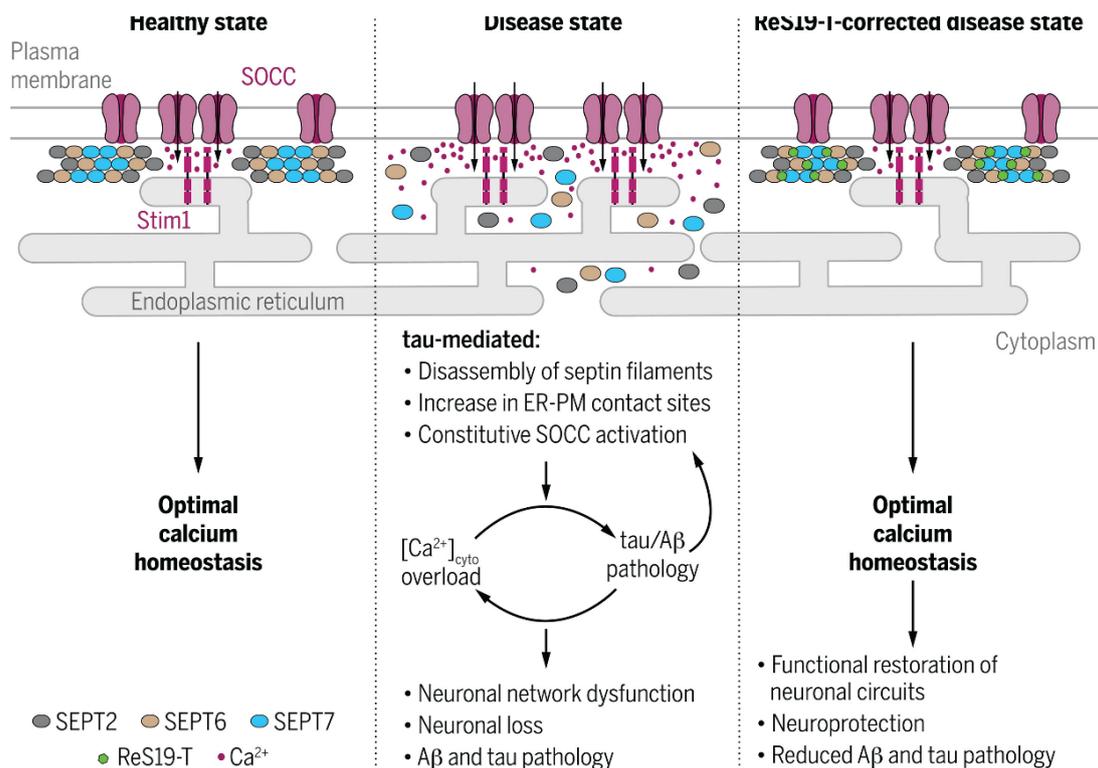
Actualmente, 55 millones de personas en todo el mundo padecen demencia, una cifra que se prevé se duplicará cada 20 años. La enfermedad de Alzheimer (EA) representa entre el 60 y el 80% de todos los casos de demencia y es una de las 10 principales causas de muerte, sin prevención ni tratamiento efectivos disponibles. La EA es una enfermedad neurodegenerativa, patológicamente definida por la acumulación progresiva en el cerebro de dos tipos de depósitos proteicos, la β-amiloide (Aβ) y los ovillos de tau. Las estrategias terapéuticas dirigidas a Aβ han dominado en su mayor parte el espacio de desarrollo de fármacos para la EA y llevaron a la reciente aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. de anticuerpos monoclonales que eliminan las placas de Aβ y desaceleran el deterioro cognitivo. Sin embargo, los beneficios clínicos de estos tratamientos siguen siendo modestos, lo que subraya la necesidad de nuevos objetivos farmacológicos y conceptos terapéuticos distintos de las terapias dirigidas a Aβ.

La señalización anormal del calcio es un aspecto fundamental de la EA, ya que está implicada tanto en la disfunción de la red neuronal como en la muerte celular, y está estrechamente relacionada con la patología Aβ y tau. Por lo tanto, abordar la deshomeostasis del calcio en la EA es una estrategia terapéutica prometedora. Sin embargo, dado el papel central de los iones de calcio en la comunicación

neuronal y la fisiología celular, la manipulación no selectiva de la concentración de calcio dentro de las células (nerviosas) puede causar efectos adversos graves. Para superar este desafío, los autores se propusieron identificar vías de entrada de calcio excesivamente activadas en condiciones patológicas y desarrollaron un modelo celular de toxicidad de tau que depende estrictamente de la entrada de calcio inducida por tau enferma. Utilizando este ensayo de toxicidad, luego analizaron una biblioteca química para identificar pequeñas moléculas que atenúan la entrada de calcio sin afectar los niveles de calcio en un contexto no patológico.

Identificaron una clase de moléculas estrechamente relacionadas denominadas ReS19-T. Los estudios de deconvolución de objetivos revelaron que los compuestos ReS19-T se unen a las isoformas de septina, con la mayor afinidad por la septina 6. Las septinas son componentes citoesqueléticos que se ensamblan en filamentos en la corteza celular. La tau patológica desestabiliza los filamentos de septina, lo que resulta en una activación desenfrenada de los canales de calcio operados por almacén (SOCC) y una sobrecarga de calcio. Al promover la polimerización de septina, ReS19-T restaura la integridad de los filamentos de septina y previene la activación espuria de SOCC en condiciones de patología tau. ReS19-T no tiene ningún efecto sobre la regulación fisiológica (operada en tienda) de los SOCC en el estado no patológico. La administración de ReS19-T a modelos de neurodegeneración de ratón impulsados por tau o A β restauró completamente la potenciación a largo plazo del hipocampo (una forma de plasticidad sináptica asociada con la formación de nuevos recuerdos), rescató los déficits de memoria espacial y normalizó la actividad oscilatoria del cerebro. Finalmente, ReS19-T mitigó la formación de placas de A β y agregados de tau hiperfosforilados.

Esta investigación arroja nueva luz sobre el potencial de apuntar al citoesqueleto septina como una estrategia terapéutica nueva y eficaz para la EA. ReS19-T, que regula la actividad de SOCC en estados patológicos, demuestra efectos neuroprotectores prometedores, lo que ofrece esperanza para tratamientos transformadores de la EA. Actualmente se está evaluando la traducibilidad clínica de este concepto terapéutico en pacientes con EA.



Mecanismo de acción de ReS19-T. En el estado de enfermedad, la patología tau altera el ensamblaje del filamento de septina, lo que provoca una activación aberrante (independiente del almacén) de los SOCC y un aumento prolongado de los niveles de calcio citoplasmático, lo que desencadena una serie de eventos fisiopatológicos que se autoamplifican. La unión de ReS19-T a las septinas promueve el ensamblaje de filamentos en la corteza celular, previniendo la activación espuria de los SOCC y, por lo tanto, restaurando la homeostasis del calcio y la conectividad del circuito neuronal y previniendo la pérdida neuronal.

Princen K et al. Pharmacological modulation of septins restores calcium homeostasis and is neuroprotective in models of Alzheimer's disease. *Science* 2024; Vol 384, Issue 6699. DOI: 10.1126/science.add6260.

Editor epigenómico para frenar la producción de priones en la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob

El 'editor de epigenomas' silencia el gen que causa trastornos cerebrales mortales. Las enfermedades priónicas son causadas por proteínas mal plegadas, pero una nueva herramienta puede evitar que se formen en ratones. Una herramienta de edición molecular que es lo suficientemente pequeña como para ser administrada al cerebro detiene la producción de proteínas que causan enfermedades priónicas, un grupo raro pero mortal de trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob. El sistema, conocido como cola de histonas acopladas para la liberación de autoinhibición de metiltransferasa (CHARM), cambia el "epigenoma", una colección de etiquetas químicas que están unidas al ADN y afectan la actividad genética. En ratones, CHARM silenció el gen que produce las proteínas dañinas que causan la enfermedad priónica en la mayoría de las neuronas del cerebro sin alterar la secuencia genética.

CHARM es el primer paso hacia el desarrollo de un tratamiento seguro y eficaz para reducir los niveles de proteínas que causan enfermedades. Los hallazgos fueron publicados este mes en *Science*.

Las enfermedades priónicas son causadas por proteínas priónicas (PrP) mal plegadas, que se agrupan y destruyen las neuronas. Esto puede provocar afecciones como el insomnio familiar fatal, una enfermedad genética rara que impide a las personas dormir y provoca la muerte. Aunque las enfermedades priónicas son incurables, los fármacos conocidos como oligonucleótidos antisentido (ASO) se han mostrado prometedores. Estas moléculas cortas y monocatenarias se unen a secuencias de ARN mensajero defectuosas y aumentan o reducen la expresión de proteínas. Estudios anteriores en ratones infectados con versiones mal plegadas de PrP han demostrado que los ASO reducen la expresión de estas proteínas y prolongan la vida útil. Pero los medicamentos requieren varias inyecciones para producir un efecto terapéutico a largo plazo y pueden provocar efectos adversos, como daño hepático.

En 2021, **Jonathan Weissman**, bioquímico del Instituto Tecnológico de Massachusetts en Cambridge, y sus colegas desarrollaron CRISPRoff, una herramienta de edición que añade una etiqueta química, llamada grupo metilo, a la cadena de ADN, lo que reduce la actividad genética sin alterar el genoma. Pero la herramienta no se puede administrar a las células cerebrales porque sus componentes genéticos son demasiado grandes para caber en un virus adenoasociado (AAV), un vehículo común para transportar terapias genéticas al interior de las células. Para abordar esto, Weissman y sus colegas desarrollaron CHARM, que utiliza moléculas llamadas proteínas con dedos de zinc para guiarse hacia los genes objetivo. Estas proteínas son lo suficientemente pequeñas como para ser administradas en un vector AAV.

Los investigadores modificaron CHARM para reclutar y activar componentes de las metiltransferasas del ADN, moléculas que se encuentran dentro de las células y que añaden grupos metilo al ADN, lo que altera la expresión genética. Esto reduce los efectos tóxicos asociados con la adición de moléculas que se originan fuera de la célula.

Cuando los investigadores administraron CHARM al cerebro de ratones sanos, descubrieron que reducía la expresión de PrP en más de un 80% en todo el cerebro, mucho más que el nivel mínimo requerido para producir un efecto terapéutico. Weissman y su equipo también diseñaron CHARM para que se apagara después de haber terminado su trabajo de silenciamiento genético, lo que le impedía hacer copias de sí mismo que pudieran provocar efectos nocivos fuera del objetivo.

El equipo detrás de CHARM incluye a **Sonia Vallabh** y su marido, **Eric Vallabh Minikel**, científicos de priones del *Broad Institute* del MIT y Harvard en Cambridge. Vallabh heredó la mutación detrás del insomnio familiar fatal y hace doce años, Vallabh y Minikel cambiaron de carrera para investigar tratamientos para la enfermedad. Vallabh dice que CHARM le aporta un “tremendo optimismo”. Añade que el desarrollo de fármacos suele ser lento, pero el trabajo demuestra la rapidez con la que se pueden desarrollar nuevos enfoques con el equipo adecuado.

CHARM también tiene el potencial de tratar otras enfermedades causadas por la acumulación de proteínas anormales, como el Parkinson y el Alzheimer. **Jacob Goell**, un investigador que desarrolla herramientas de edición de epigenomas en la Universidad Rice en Houston, Texas, es optimista en cuanto a que CHARM algún día llegará a la clínica. Pero se necesita un trabajo más extenso para evaluar cómo la herramienta y los cambios que crea interactúan con la maquinaria genética de las células, especialmente durante períodos más largos, añade.

El siguiente paso es investigar cómo funcionará CHARM en un vector AAV que puede apuntar a neuronas en el cerebro humano.

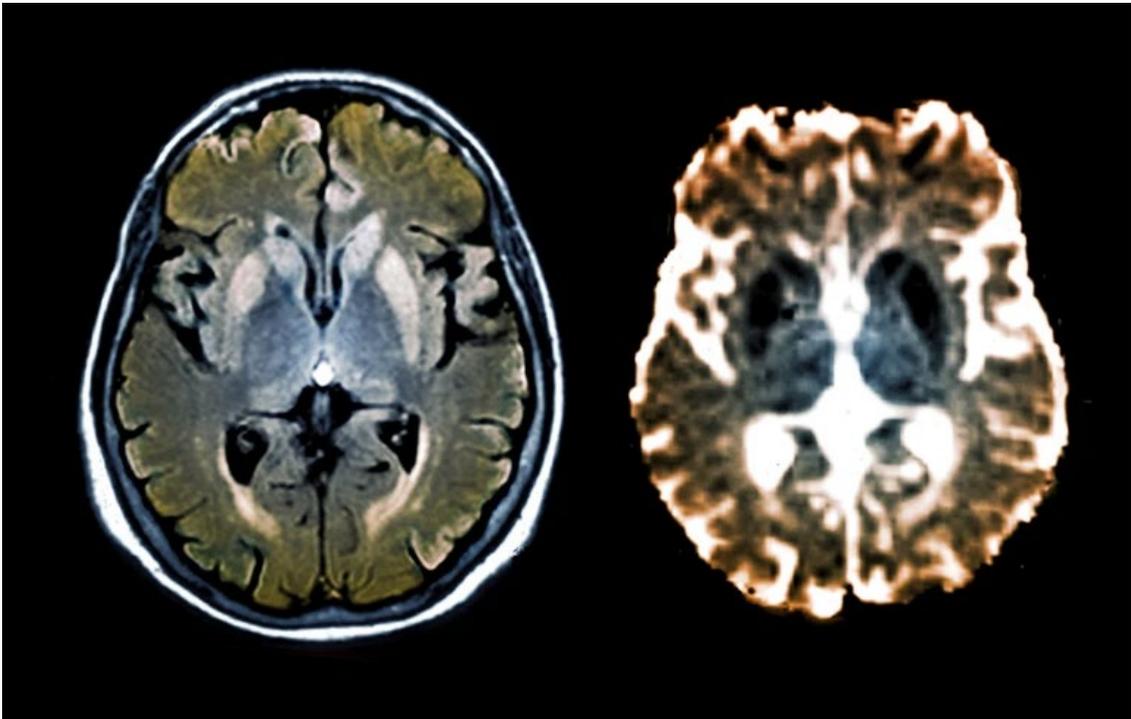


Imagen compuesta de FLAIR y resonancia magnética de difusión del cerebro de un paciente de 47 años, que muestra hiperintensidades alrededor del área de la corteza y los ganglios basales.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un trastorno cerebral poco común causado por proteínas mal plegadas, que pueden suprimirse mediante un nuevo sistema de edición. Crédito: Zephyr/Science Photo Library

Conroy G. *Nature*, 27 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02115-z>

Neumann, E. N. et al. *Science* 384, eado7082 (2024).

Enfermedad de Parkinson

El Autismo triplica el riesgo de Parkinson

Un estudio de un cuarto de millón de personas con autismo, discapacidad intelectual o ambos ha descubierto que su riesgo de desarrollar síntomas asociados con la enfermedad de Parkinson es tres veces mayor que el de la población general. El estudio es el más grande de su tipo y justifica una mayor investigación sobre los vínculos entre estas condiciones, dicen los investigadores. Los hallazgos fueron presentados en la reunión anual de la Sociedad Internacional para la Investigación del Autismo en Melbourne, Australia, el 16 de mayo.

Los resultados son "de gran importancia cuando pensamos en la planificación y en lo que deberíamos evaluar o buscar a medida que las personas autistas envejecen", dice el coautor del estudio **Gregory Wallace**, neuropsicólogo del desarrollo de la Universidad George Washington en Washington DC.

Robert Hendren, psiquiatra de la Universidad de California en San Francisco, está de acuerdo. "Cuanto mejor preparada esté la gente, mayores serán las posibilidades de minimizar los efectos, o incluso eliminarlos", afirma.

Ha habido pocos estudios sobre los efectos en la salud que experimentan los adultos autistas a medida que envejecen. Cuando el autismo se describió por primera vez en la década de 1940, "se consideraba un trastorno infantil", afirma **Joseph Piven**, psiquiatra de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill.

El autismo no se convirtió en un diagnóstico distintivo hasta la década de 1970, y los criterios para caracterizarlo han cambiado varias veces desde entonces. Estos cambios, además de la dificultad de reclutar participantes de edad avanzada para los estudios, han dificultado el seguimiento de los individuos a largo plazo, dice Wallace.

"Parte de la razón por la que sabemos tan poco sobre esto, y por qué está en su infancia, es porque sabemos muy poco sobre el envejecimiento y el autismo en términos más generales", dice Wallace. Estudios anteriores han sugerido que las personas autistas tienen tasas desproporcionadamente altas de parkinsonismo (síntomas comunes en la enfermedad de Parkinson, incluidos temblores, congelamiento repentino al caminar y dificultad para mantener una postura) en comparación con la población general. Uno de los primeros estudios que investigó esto, publicado en 2015 por Piven y sus colegas, analizó a 37 adultos con autismo y encontró que 12 tenían parkinsonismo. Pero los tamaños de muestra pequeños han socavado la confiabilidad de los hallazgos.

Los estudios genéticos también han encontrado que el autismo está relacionado con mutaciones en el gen *PARK2*, que también está asociado con la enfermedad de Parkinson. Wallace y sus colaboradores revisaron tres años de registros médicos (entre 2014 y 2016) de 247 539 personas en Estados Unidos de 45 años o más. De ellos, 23 686 tenían autismo; 223 853 no eran autistas, pero tenían una discapacidad intelectual; y 13 302 tenían ambos.

Los registros mostraron diagnósticos de parkinsonismo en el 5.98% de las personas autistas que no tenían discapacidad intelectual, el 6.01% de las personas que tenían discapacidad intelectual pero no eran autistas y el 7.31% de las que tenían ambas condiciones. Todas las personas diagnosticadas con parkinsonismo tenían más de 55 años.

Estas tasas son mucho más altas que en la población general, donde entre el 0.11% y el 1.85% de las personas del mismo grupo de edad tienen síntomas similares a los del Parkinson.

Según los investigadores, el parkinsonismo podría estar relacionado con el autismo y las discapacidades intelectuales mediante una faceta aún no identificada de la salud o el desarrollo del cerebro. El vínculo podría verse afectado incluso por medicamentos. Estudios realizados en Estados Unidos informan que entre el 20% y el 34% de los niños con autismo reciben medicamentos antipsicóticos para reducir conductas consideradas "desafiantes", como la irritabilidad, la agresión, las autolesiones y el retraimiento social. Se sabe que algunos fármacos antipsicóticos causan parkinsonismo como efecto secundario.

En un análisis de seguimiento también presentado en la reunión, Wallace y sus colaboradores excluyeron a las personas que habían tomado medicamentos inductores de parkinsonismo durante el

período del estudio. Sus hallazgos sugieren que las tasas de parkinsonismo todavía eran elevadas incluso en este grupo restringido.

Los investigadores dicen que los estudios futuros deberían analizar la edad de aparición del parkinsonismo para determinar si las personas autistas y las personas con discapacidad intelectual experimentan los síntomas antes que la población general.

Naddaf M. *Nature*, 28 Mayo, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01572-w>

Esclerosis Múltiple

La neuropatobiología de la esclerosis múltiple

La inflamación crónica de bajo grado y la desregulación neuronal son dos componentes de una actividad de enfermedad latente que impulsa la progresión de la discapacidad en personas con esclerosis múltiple (EM). Aunque existen varias terapias para amortiguar la inflamación aguda que provoca las recaídas de la EM, las opciones terapéuticas para detener la progresión de la discapacidad crónica son una importante necesidad clínica no cubierta. El desarrollo de tales terapias se ve obstaculizado por nuestra comprensión limitada de los determinantes intrínsecos de la resiliencia o la vulnerabilidad a la inflamación de las neuronas. **Marcel S. Woo, Jan Broder Engler y Manuel A. Friese**, del *Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*, Hamburgo, Alemania, proporcionan una descripción general centrada en las neuronas de los avances recientes en el desciframiento de los patrones de respuesta neuronal que impulsan la patología de la EM. Describen el entorno inflamatorio del SNC que inicia la neurotoxicidad al imponer un desequilibrio iónico, excitotoxicidad y estrés oxidativo, y mediante interacciones neuroinmunitarias directas, que en conjunto conducen a disfunción mitocondrial y desregulación epigenética. La desaparición neuronal se amplifica aún más por la interrupción del transporte neuronal, la acumulación de proteínas citosólicas y la activación de las vías de muerte celular. El daño neuronal continuo perpetúa la inflamación del SNC al activar las células gliales circundantes y ejercer toxicidad directamente sobre las neuronas vecinas. Además, exploran estrategias para superar la desregulación neuronal en la EM y compilan una selección de actuadores neuronales que han demostrado tener un impacto en la neurodegeneración en estudios preclínicos.

Woo, M.S., Engler, J.B. & Friese, M.A. *The neuropathobiology of multiple sclerosis*. *Nat. Rev. Neurosci.* 25, 493–513 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41583-024-00823-z>

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Orientaciones del Miami Framework para ELA y otros trastornos neurodegenerativos

La creciente apreciación de la superposición fenotípica y biológica entre la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal, junto con la evolución de la evidencia de biomarcadores de una etapa presintomática de la enfermedad y las observaciones de que esta etapa de la enfermedad puede no siempre ser clínicamente silenciosa, está desafiando las opiniones tradicionales sobre estos trastornos. Estos avances han puesto de relieve la necesidad de adaptar nociones arraigadas de estos síndromes clínicos para incluir tanto el continuo fenotípico completo

(desde lo clínicamente silencioso hasta lo prodrómico y lo clínicamente manifiesto) y el espectro fenotípico ampliado que incluye la ELA, la demencia frontotemporal y algunos trastornos del movimiento. Los paradigmas clínicos actualizados también deberían alinearse con nuestra comprensión de la biología de estos trastornos, reflejada en biomarcadores mensurables. El Marco de Miami, que surgió de las discusiones en el Segundo Taller Internacional sobre ELA Pre-Sintomática en Miami (febrero de 2023) propone un sistema de clasificación basado en: primero, tres ejes fenotípicos paralelos: neurona motora, frontotemporal y extrapiramidal, en lugar del enfoque unitario de combinar todos los elementos fenotípicos en una sola entidad clínica; y segundo, biomarcadores que reflejan diferentes aspectos de la patología y biología subyacentes de la neurodegeneración. Este marco desacopla los síndromes clínicos de la evidencia de biomarcadores de enfermedad y se basa en experiencias de otras enfermedades neurodegenerativas para ofrecer un enfoque unificado para especificar las manifestaciones clínicas pleiotrópicas de la enfermedad y describir la trayectoria de los biomarcadores emergentes.

La esclerosis lateral amiotrófica, la demencia frontotemporal y un grupo de trastornos del movimiento extrapiramidal están relacionados en un espectro fenotípico y tienen sustratos biológicos compartidos como TDP43 o patología tau. La enfermedad evoluciona a lo largo de un continuo fenotípico desde una enfermedad clínicamente silenciosa, prodrómica y clínicamente manifiesta. Los criterios de diagnóstico existentes podrían requerir actualizaciones dado el nuevo conocimiento sobre la enfermedad prodrómica y de manifestación temprana. Han comenzado a surgir biomarcadores que reflejan la biología subyacente de estas enfermedades y los cambios neurodegenerativos resultantes, pero la relación temporal de los biomarcadores con los fenotipos clínicos no está clara. El Marco de Miami ofrece un enfoque unificado para especificar tanto las manifestaciones clínicas pleiotrópicas de estas enfermedades como, en paralelo, el curso temporal de los biomarcadores emergentes. Basado en datos y experiencia de múltiples formas genéticas de esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal, el Marco de Miami probablemente tenga relevancia para todas las formas de estas enfermedades. Comunicar la aparición de una enfermedad prodrómica al individuo afectado es complejo y requiere gran precaución, pero puede basarse en la experiencia y los conocimientos del asesoramiento genético y de biomarcadores.

Benatar, M., Wu, J., Huey, E.D. et al. The Miami Framework for ALS and related neurodegenerative disorders: an integrated view of phenotype and biology. Nat Rev Neurol 20, 364–376 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00961-z>

Esquizofrenia

Transcriptómica de la corteza prefrontal en la esquizofrenia

La genómica de la población con esquizofrenia ha identificado fuertes asociaciones genéticas de línea germinal para este trastorno altamente hereditario, y la investigación molecular de muestras de cerebro *post mortem* ha arrojado evidencias de alteraciones transcriptómicas y epigenómicas asociadas con esta enfermedad. Sin embargo, identificar los procesos fisiopatológicos moleculares y celulares que vinculan los factores de riesgo etiológicos y la presentación clínica sigue siendo un desafío, debido en parte a la compleja arquitectura celular del cerebro.

Trabajos anteriores han implicado a poblaciones específicas de neuronas excitadoras e inhibitoras en la fisiopatología de la esquizofrenia, pero los grandes conjuntos de datos transcriptómicos existentes de muestras de tejido en masa no pueden evaluar directamente las contribuciones específicas del tipo celular a la enfermedad. Las tecnologías de secuenciación de ARN unicelular permiten medir la

expresión genética de todo el genoma en células individuales con alto rendimiento, yendo más allá de las medidas de tejido en masa para mapear los cambios transcripcionales asociados a enfermedades en poblaciones celulares discretas sin sesgo hacia tipos de células preseleccionados. La investigación de los cambios fenotípicos asociados a enfermedades en las innumerables poblaciones celulares del cerebro humano puede producir nuevos conocimientos sobre la biología de las enfermedades neuropsiquiátricas.

Utilizando la secuenciación multiplexada de ARN de un solo núcleo, **W. Brad Ruzicka y colegas** del *Laboratory for Epigenomics in Human Psychopathology, McLean Hospital*, en Belmont, del *Department of Psychiatry, Harvard Medical School*, en Boston, y del *Broad Institute of MIT and Harvard*, en Cambridge, Massachusetts, desarrollaron un atlas transcriptómico de resolución unicelular de la corteza prefrontal en sujetos con y sin esquizofrenia y presentaron datos de 468 727 núcleos aislados de 140 individuos en dos cohortes bien definidas y analizadas de forma independiente. Identificaron perfiles de expresión de tipos de células cerebrales y subpoblaciones neuronales y caracterizaron sistemáticamente los cambios transcripcionales asociados con la esquizofrenia en cada uno. Para completar, mostraron análisis independientes, específicos de cohortes y metanálisis conjuntos de expresión diferencial en 25 tipos de células. Utilizando estos datos, identificaron cambios de expresión reproducibles y altamente específicos del tipo de célula, con 6634 eventos de expresión diferencial que afectan a 2455 genes y favorecen la expresión génica regulada negativamente dentro de las poblaciones neuronales excitadoras. Encontraron una superposición significativa con los cambios en la expresión de la corteza masiva, principalmente para las poblaciones neuronales excitadoras, mientras que los cambios en los tipos de células de menor abundancia se capturaron de manera menos eficiente en los perfiles a nivel de tejido. Los genes expresados diferencialmente enriquecen las vías moleculares relacionadas con el neurodesarrollo y las sinapsis y apuntan a un núcleo regulador de factores de transcripción coexpresados vinculados a variantes genéticas de riesgo de esquizofrenia y retraso en el desarrollo. El factor de transcripción dirigido a genes expresados diferencialmente en la esquizofrenia en poblaciones neuronales se validó con CUT&Tag en núcleos neuronales aislados de la corteza prefrontal humana. Además, tanto los cambios transcripcionales como los supuestos factores reguladores ascendentes se enriquecieron con genes que albergan variantes de riesgo comunes y raras de esquizofrenia, lo que presenta evidencias de que las variantes de riesgo genético en todo el espectro de frecuencia de la población tienden a apuntar a genes con alteraciones de expresión mensurables en las neuronas excitadoras de pacientes con esquizofrenia. Finalmente, la magnitud del cambio transcriptómico asociado a la esquizofrenia separó dos poblaciones de sujetos con esquizofrenia. La heterogeneidad transcriptómica dentro de las cohortes se asoció con estados celulares específicos compartidos en múltiples poblaciones neuronales, marcados por genes relacionados con la función sináptica y el metabolismo de un carbono, lo que sugiere genes que caracterizan distintos fenotipos moleculares de la esquizofrenia.

Estos resultados proporcionan un recurso valioso para investigar la fisiopatología molecular de la esquizofrenia con resolución unicelular, ofreciendo información sobre la desregulación preferencial de poblaciones neuronales específicas y su papel potencial en la mediación del riesgo genético. Juntos, sugieren una convergencia de factores de riesgo genéticos etiológicos, desregulación transcripcional neuronal y manifestaciones sintomáticas en la esquizofrenia.

Ruzicka WB et al. Single-cell multi-cohort dissection of the schizophrenia transcriptome. Science 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: [10.1126/science.adg5136](https://doi.org/10.1126/science.adg5136).

Depresión

Disección de la biología de sistemas del trastorno de estrés postraumático y el trastorno depresivo mayor en regiones del cerebro

Los trastornos relacionados con el estrés surgen de la interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición al estrés y ocurren a lo largo de la vida. Progresivamente, estas interacciones conducen a modificaciones epigenéticas en el genoma humano, moldeando la expresión de genes y proteínas. Estudios cerebrales *post mortem* previos han intentado dilucidar la patología molecular del trastorno de estrés postraumático (TEPT) y el trastorno depresivo mayor (TDM) en comparación con controles neurotípicos (NC) de una manera uniómica, revelando superposición genómica, diferencias de sexo e inmunidad e interneuronas. Sin embargo, sin enfoques de sistemas integradores, el progreso en la comprensión de las bases moleculares de estos trastornos prevalentes y debilitantes se ve obstaculizado.

Para abordar este obstáculo, **Nikolaos P. Daskalakis y colegas** del *McLean Hospital* de Belmont, del *Department of Psychiatry* de la *Harvard Medical School*, en Boston, y del *Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute of MIT and Harvard*, en Cambridge, Massachusetts, han creado una base de datos multiómica y multirregional del cerebro de individuos con PTSD, MDD y NC (77 por grupo, n = 231) para describir alteraciones moleculares en tres regiones del cerebro: el núcleo central de la amígdala (CeA), corteza prefrontal medial (mPFC) y giro dentado del hipocampo (DG) en los niveles transcriptómico, metilómico y proteómico. Al utilizar esta estrategia multiómica que fusiona información a través de capas biológicas y estratos organizacionales y la complementa con análisis de secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq), genética y proteómica del plasma sanguíneo, buscaban revelar una perspectiva de sistemas integrados del PTSD y el TDM.

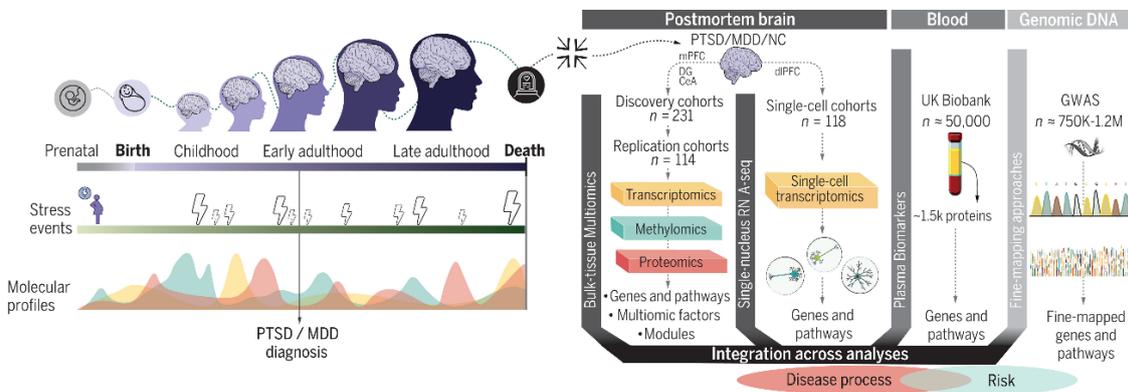
Encontraron diferencias moleculares principalmente en el mPFC, con genes expresados diferencialmente (DEG) y exones que transportan la mayoría de las señales de enfermedad. Sin embargo, la metilación alterada se observó principalmente en el DG en sujetos con PTSD, en contraste con la CeA en sujetos con TDM. El análisis de replicación corroboró estos hallazgos con datos multiómicos de dos cohortes (n = 114). Además, encontraron una superposición moderada entre los trastornos: el trauma infantil y el suicidio son los principales impulsores de las variaciones moleculares en ambos trastornos, y la especificidad sexual es más notable en el TDM. Los análisis de vías vincularon las firmas moleculares asociadas a enfermedades con los mecanismos inmunológicos, el metabolismo, la función de las mitocondrias, la regulación neuronal o sináptica y la señalización de la hormona del estrés con baja concordancia entre las ómicas. Los principales reguladores ascendentes y factores de transcripción incluyeron IL1B, GR, STAT3 y TNF. Los análisis de factores multiómicos y redes genéticas proporcionaron una estructura genómica subyacente de los trastornos, sugiriendo factores y módulos latentes relacionados con el envejecimiento, la inflamación, los procesos vasculares y el estrés.

Para complementar los análisis multiómicos, los análisis de snRNA-seq en la PFC dorsolateral (n = 118) revelaron DEG, vías desreguladas y reguladores ascendentes en tipos de células neuronales y no neuronales, incluidas señales genéticas relacionadas con el estrés. El examen de la intersección de la multiómica cerebral con las proteínas sanguíneas (en más de 50 000 participantes del Biobanco del Reino Unido) reveló una correlación, superposición y similitud direccional significativas entre los marcadores cerebrales y sanguíneos. El mapeo fino de los resultados de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de PTSD y MDD mostró una superposición limitada entre el riesgo y los procesos de enfermedad a nivel de genes y vías.

En última instancia, los genes priorizados con asociaciones de enfermedades multirregionales, multiómicas o de múltiples rasgos eran miembros de vías o redes, mostraban especificidad de tipo

celular, tenían potencial como biomarcadores sanguíneos o estaban involucrados en el riesgo genético de trastorno de estrés postraumático y trastorno depresivo mayor.

Estos hallazgos revelan desregulaciones moleculares multiómicas cerebrales compartidas y distintas en el trastorno de estrés postraumático y el trastorno depresivo mayor, dilucidan la participación de tipos de células específicas, allanan el camino para el desarrollo de biomarcadores sanguíneos y distinguen el riesgo de los procesos patológicos. Estos conocimientos no sólo implican vías establecidas relacionadas con el estrés, sino que también revelan posibles vías terapéuticas.



Dissección de biología de sistemas de PTSD y MDD.

La interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición al estrés, que ocurre tanto temprano como más tarde en la vida, contribuye a la patogénesis de los trastornos relacionados con el estrés y su progresión después del diagnóstico hasta la muerte. Este enfoque de sistemas integradores combina análisis multiómicos multirregionales con transcriptómica de un solo núcleo, proteómica del plasma sanguíneo y mapeo fino basado en GWAS para proporcionar información más profunda sobre los mecanismos moleculares asociados con el riesgo y aquellos involucrados en el proceso de la enfermedad.

Daskalakis NP et al. Systems biology dissection of PTSD and MDD across brain regions, cell types, and blood. *Science* 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: 10.1126/science.adh3707.

Ketamina para la Depresión

Las pastillas de liberación lenta podrían hacer que el tratamiento sea más accesible. Una tableta que contenga ketamina podría ser una alternativa conveniente a los tratamientos intravenosos, con menos efectos secundarios desagradables.

La ketamina es quizás más conocida como tranquilizante para caballos y droga para fiestas, pero en los últimos años, los científicos han explorado cada vez más el potencial de la droga como tratamiento para la depresión grave. El medicamento normalmente se administra por vía intravenosa en una clínica especializada, pero una nueva pastilla de liberación lenta podría ayudar a que sea accesible a más personas.

En un estudio publicado en *Nature Medicine* el 24 de junio, los investigadores descubrieron que un comprimido que contenía ketamina tenía efectos antidepresivos en más de 150 personas que no habían respondido a otros fármacos. "El hecho de que potencialmente se pueda dosificar en casa si se desea, de repente hace que sea mucho más fácil administrar este medicamento", dice el autor principal del estudio, **Paul Glue**, psiquiatra de la Universidad de Otago en Dunedin, Nueva Zelanda. Algunos médicos ya usan ketamina para tratar la depresión y estudios anteriores han descubierto que puede producir mejoras considerables en los síntomas de las personas.

El medicamento generalmente se administra por vía intravenosa o mediante un aerosol nasal. Ambos métodos pueden provocar efectos secundarios, como presión arterial alta, frecuencia cardíaca elevada y disociación, lo que hace que las personas se sientan desconectadas de su cuerpo y su entorno. Análisis anteriores han sugerido que las formulaciones de ketamina de liberación lenta tienden a tener menos efectos secundarios. Por lo tanto, Glue y sus colegas propusieron que una

cápsula de liberación prolongada podría ser una opción conveniente y bien tolerada para las personas con depresión grave o resistente al tratamiento. Desarrollaron una pastilla que contenía ketamina llamada R-107 y se la administraron a 231 participantes del estudio, todos los cuales tenían un trastorno depresivo mayor que no había mejorado a pesar de probar al menos dos antidepresivos. En la primera parte del estudio, los 231 participantes recibieron una dosis diaria de 120 miligramos de R-107 durante cinco días. Después de ocho días, los participantes cuyos síntomas de depresión no habían mejorado abandonaron el estudio, dejando a 168 para completar la segunda parte. Consistió en un ensayo clínico de 12 semanas de duración en el que los participantes tomaron tabletas de placebo o una de cuatro dosis de R-107 (30, 60, 120 o 180 miligramos) dos veces por semana. Después de un total de 13 semanas de tratamiento, el 71% de los participantes que tomaron el placebo recayeron (experimentaron síntomas de depresión moderada), en comparación con el 43% de los que recibieron la dosis más alta de R-107. Los participantes experimentaron efectos secundarios mínimos y ningún cambio en la presión arterial, y pocos informaron sentimientos de sedación o disociación.

"Parece que han demostrado que la dosis máxima de ketamina oral de liberación prolongada produce un efecto antidepresivo sostenido", dice **Rupert McShane**, psiquiatra de la Universidad de Oxford, Reino Unido. "Ciertamente merece una investigación de fase III". Añade que será importante realizar estudios centrados en la seguridad para investigar "si dosis más altas que las prescritas provocan agrado o ansia, o parecen tener potencial de abuso". Esta es una preocupación entre los investigadores, dada la popularidad de la ketamina como droga ilegal para fiestas. Para mitigar algunas de estas preocupaciones, el R-107 fue diseñado para ser excepcionalmente duro y difícil de romper, lo que significa que no se podía triturar ni esnifar (una práctica típica de los usuarios recreativos). "Espero que haya otras formulaciones realmente buenas que puedan ayudar a facilitar el acceso de los pacientes y tal vez permitir que los médicos o psiquiatras se sientan mucho más cómodos usándolo clínicamente", dice Glue.

Se están diseñando más estudios para explorar la eficacia de la ketamina para el tratamiento de otras afecciones psiquiátricas, incluidos los trastornos por consumo de alcohol. La investigación preliminar sugiere que tomar el medicamento puede ayudar a reducir los antojos de alcohol de las personas.



Kudiabor H. *Nature*, 27 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02127-9>

Glue, P. et al. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03063-x> (2024).

Ansiedad

La FDA rechaza la terapia con MDMA (Éxtasis) para el trastorno de estrés postraumático

Los asesores científicos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. respaldan abrumadoramente que los riesgos del tratamiento con MDMA para el trastorno de estrés postraumático superan los beneficios. La MDMA ha sido probada como tratamiento para el trastorno de estrés postraumático, pero ahora ha obtenido un voto de censura por parte de los asesores de la FDA. En una decisión que sorprendió a algunos observadores, asesores clave de la FDA votaron que la eficacia del MDMA para tratar el trastorno de estrés postraumático no está probada.

Los miembros de un comité asesor científico independiente votaron 9 a 2 que los ensayos en humanos de MDMA no demostraron su eficacia. También votaron 10 a 1 en que los riesgos de la MDMA, también conocida como éxtasis, superan sus beneficios. La FDA no tiene que seguir las recomendaciones de su comité asesor al decidir si aprueba un medicamento, pero a menudo lo hace.

La votación destacó la dificultad de evaluar las drogas psicodélicas y la capacidad limitada de la FDA para evaluar tratamientos psiquiátricos. La votación tuvo lugar en una reunión el 4 de junio en Silver Spring, Maryland.

La MDMA es un compuesto sintético que puede provocar euforia y elevar los niveles de energía. Ya ha sido aprobado para uso limitado en Australia para tratar el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la depresión.

Durante décadas, la Asociación Multidisciplinaria de Estudios Psicodélicos (MAPS), una organización sin fines de lucro con sede en San José, California, ha estado realizando ensayos clínicos de MDMA y haciendo campaña por la legalización de las drogas psicodélicas en todo el mundo. La rama comercial de la asociación, Lykos Therapeutics en San José, ha desarrollado un protocolo de tratamiento con MDMA que incluye una serie de sesiones de psicoterapia, junto con tres sesiones en las que un equipo de dos terapeutas administra la droga. Según la empresa, la idea es que la MDMA no sea un tratamiento en sí misma, sino que ayude a las personas a abrirse a sus terapeutas sobre eventos traumáticos que de otro modo serían difíciles de afrontar.

En su solicitud ante la FDA, Lykos citó dos ensayos clínicos en los que un total de unas 200 personas con trastorno de estrés postraumático recibieron MDMA o un placebo. Más del 80% de los que recibieron MDMA vieron mejoras significativas en sus síntomas. Y el efecto pareció persistir cuando los investigadores realizaron un seguimiento de un subconjunto de estos participantes entre 6 y 24 meses después. Pero los científicos del comité de la FDA tenían varias preocupaciones sobre los estudios de Lykos, que consideraban que carecían de datos cruciales de seguridad psicológica y fisiológica. Una preocupación importante fue el hecho de que los participantes (y sus terapeutas) casi siempre podían saber si habían recibido MDMA o un placebo. Un informe de la FDA publicado antes de la reunión calificó los datos de "difíciles de interpretar".

En 2016, MAPS y la FDA acordaron un protocolo en el que evaluadores independientes que no habían participado en el ensayo evaluarían el progreso psiquiátrico de cada persona. Pero tanto el personal de la FDA como el comité asesor seguían preocupados de que las expectativas de las personas de recibir un medicamento afectarían su respuesta al mismo. Otras preocupaciones incluyeron el hecho de que alrededor del 40% de los participantes habían consumido MDMA ilícita antes del ensayo, lo que podría sesgar la muestra. Y muchos habían buscado otros tratamientos (incluidas drogas psicodélicas) entre el ensayo y el seguimiento, lo que sugiere que sus síntomas podrían haber persistido y que su mejoría podría no haberse debido exclusivamente a la MDMA.

Muchas de las preguntas de los miembros del comité asesor se centraron en el papel de la psicoterapia. Lykos ha desarrollado un protocolo terapéutico que se administraría junto con el fármaco. Pero la FDA no regula la psicoterapia. Lo máximo que puede hacer es garantizar que los médicos que supervisan la administración del medicamento proporcionen algún tratamiento.

El protocolo de Lykos otorga a los terapeutas una discreción sustancial en cómo tratan a los clientes, lo que dejó a algunos miembros del comité preocupados de que la psicoterapia que recibieron los participantes del ensayo pudiera haber variado dependiendo de si habían tomado MDMA o un placebo. Los miembros del comité señalaron que un buen terapeuta podría hacer que un fármaco inútil pareciera eficaz y que no hay forma de separar los dos efectos. A los miembros del panel también les preocupaba cómo se capacitaría a los terapeutas y pidieron regulaciones estrictas para proteger a las personas del abuso por parte de los médicos cuando están bajo la influencia de la droga.

Para aumentar aún más la preocupación, un informe del *Institute for Clinical and Economic Review*, un grupo sin fines de lucro en Boston, Massachusetts, que analiza procedimientos médicos, incluye acusaciones de que a las personas que habían tenido malas experiencias en los ensayos iniciales se les había disuadido de participar en el estudio de seguimiento. Lykos lo negó en la reunión del comité y la FDA completará una investigación antes de tomar una decisión sobre el medicamento.

Reardon S. *Nature*, 5 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01622-3>

Mitchell, J. M. et al. *Nature Med.* 27, 1025–1033 (2021).

Mitchell, J. M. et al. *Nature Med.* 29, 2473–2480 (2023).

Trastornos de adicción

Un nuevo fármaco potencia y prolonga el efecto de Naloxona

El uso ilegal de opioides sintéticos como el fentanilo y sus análogos ha matado a decenas de miles de personas y causado devastación en familias en todo Estados Unidos. De hecho, en 2017, la Casa Blanca declaró que la crisis de los opioides era una emergencia de salud pública. Desde entonces, se han logrado grandes avances en la concientización pública y se han invertido muchos dólares en investigación para identificar nuevos tratamientos. Sin embargo, los opioides siguen cobrando la vida de muchas personas en los Estados Unidos: en 2023, se estima que 74 702 personas murieron después de una sobredosis de opioides sintéticos, lo que representó el 70% del número total de muertes por sobredosis de drogas ese año (ver [go.Nature.com/45j6av4](https://go.nature.com/45j6av4)). En un artículo en *Nature*, **O'Brien et al.** describen y caracterizan un compuesto que podría ofrecer una estrategia diferente para salvar la vida de personas que han sufrido una sobredosis de opioides.

El fentanilo se desarrolló originalmente para uso clínico como parte de un esfuerzo por generar analgésicos más seguros. Ejerce sus efectos terapéuticos uniéndose con alta afinidad a los receptores opioides μ del cerebro y, en general, se acepta que es unas 100 veces más potente que la morfina opioide natural. Sin embargo, el fentanilo es adictivo y un efecto secundario del mecanismo de acción del fentanilo es la depresión respiratoria (respiración lenta e ineficaz), que pone en peligro la vida cuando las personas toman una sobredosis. Y la sobredosis es muy fácil de cometer: sólo unos pocos miligramos de fentanilo pueden ser letales.

Uno de los tratamientos que salvan vidas actualmente disponibles para la sobredosis de fentanilo es la naloxona. Disponible sin receta, la naloxona es un antagonista de los opioides: se une a los receptores opioides μ y bloquea su actividad, revirtiendo así todos los efectos farmacológicos de los opioides recetados e ilícitos, incluida la depresión respiratoria. No se puede subestimar la eficacia de

la naloxona. Un estudio reciente informó que la naloxona intranasal administrada por personal médico de emergencia revirtió los efectos de más del 99% de 33 846 presuntas sobredosis de opioides en el estado estadounidense de Kentucky entre 2018 y 2021.

Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar una clase de fármacos que prolonguen los efectos antagonistas de la naloxona. El problema es que la vida media de la naloxona en el cuerpo no es lo suficientemente larga como para seguir bloqueando los efectos de los opioides sintéticos hasta que el efecto del opioide desaparezca; a menudo se necesita una segunda dosis. Además, se ha cuestionado la utilidad de la naloxona para revertir completamente las sobredosis de fentanilo y sus análogos y no está claro que sea efectiva cuando se ha tomado alcohol u otras drogas con un opioide.

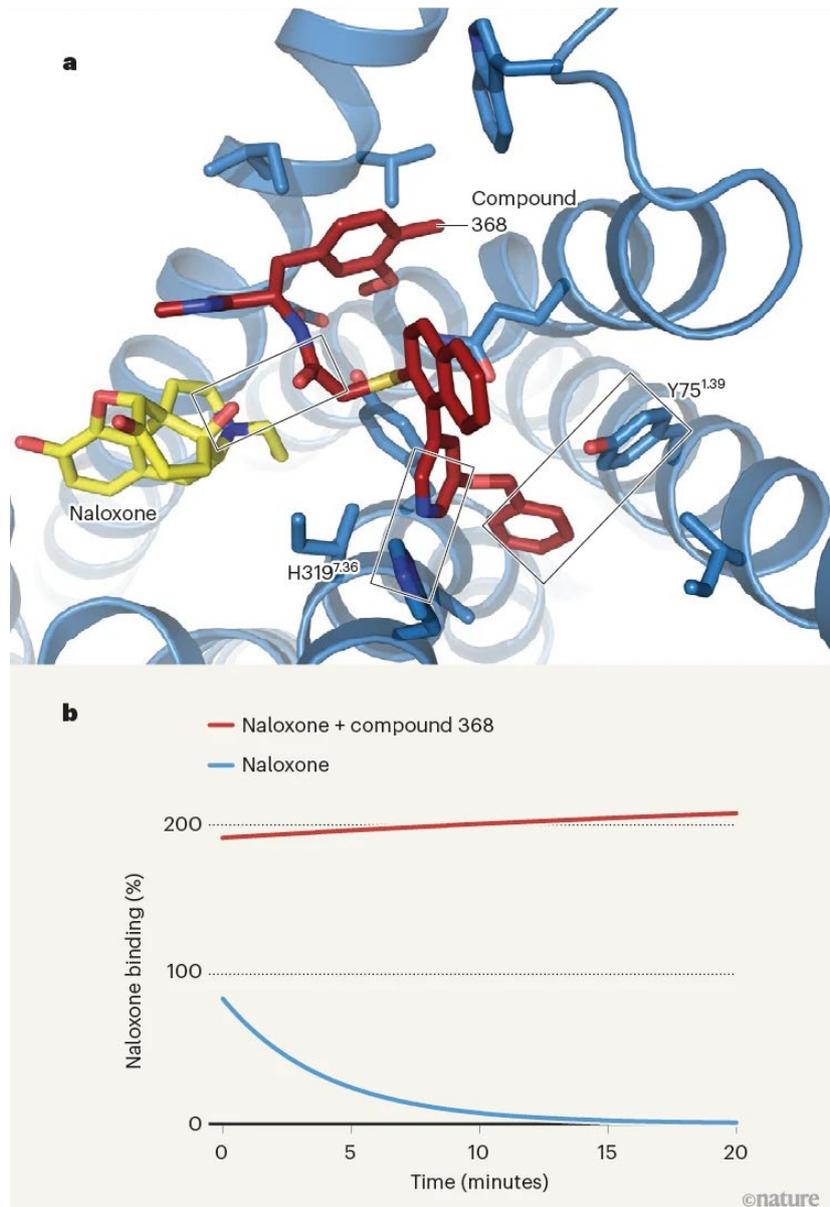
Una posible solución a estos problemas es desarrollar compuestos que alteren la actividad de los receptores opioides μ mediante un mecanismo conocido como modulación alostérica, es decir, uniéndose a un sitio del receptor opioide μ distinto del sitio primario (ortostérico) que está ocupado por fentanilo o naloxona. Los moduladores alostéricos positivos de los receptores opioides μ aumentan la actividad del receptor sólo cuando un activador (un agonista, como el fentanilo) se une al sitio ortostérico y se muestran prometedores como analgésicos más seguros que los agonistas ortostéricos. Los moduladores alostéricos negativos (NAM) reducirían la actividad de los receptores opioides μ y también podrían tener beneficios terapéuticos. En el contexto de la crisis de opioides, la función clínica de los NAM sería revertir los efectos de una sobredosis y, para las personas que buscan superar el trastorno por consumo de opioides, prolongar la abstinencia de opioides y reducir las recaídas.

O'Brien et al. ahora informan de un avance considerable en la búsqueda de NAM. Los autores comenzaron examinando una gran biblioteca química (alrededor de 4400 millones de compuestos) para identificar NAM que mejoran el antagonismo de los receptores opioides μ por la naloxona. Luego, los autores utilizaron ensayos *in vitro* y basados en células para demostrar que una sustancia química previamente desconocida identificada por la pantalla, conocida como compuesto 368, inhibe los efectos farmacológicos de la metencefalina (un opioide producido por humanos), así como los de un agonista opioide natural (morfina) y de uno sintético (fentanilo).

Utilizando microscopía electrónica criogénica para obtener imágenes del receptor opioide μ en complejo con naloxona y el compuesto 368, O'Brien et al. demostraron que el compuesto 368 se une a un sitio receptor adyacente al sitio ortostérico, donde forma una interacción directa con naloxona y estabiliza una conformación inactiva del receptor. El resultado de esta interacción directa es disminuir la velocidad a la que la naloxona se libera del receptor, prolongando así el antagonismo inducido por la naloxona. Los autores presentan datos de experimentos *in vivo* en ratones que muestran que el compuesto 368 es un NAM "dependiente de la sonda" para la naloxona. Esto significa que tiene poco efecto sobre la función de los receptores de opioides en ausencia de naloxona, pero mejora la potencia y la duración de la acción de la naloxona para inhibir los efectos tanto del fentanilo como de la morfina en ensayos de dolor, movimiento de animales y depresión respiratoria.

Aún no está claro si el compuesto 368 aumentará los efectos de la naloxona cuando los opioides se usan en combinación con otras drogas ilícitas. Por ejemplo, en los últimos años en los Estados Unidos ha habido un aumento en la frecuencia de sobredosis que implican la combinación de un opioide con xilazina, un anestésico aprobado sólo para uso veterinario, que supuestamente mejora los efectos sedantes y eufóricos del opioide. Estas combinaciones son particularmente peligrosas para la vida, porque ambos fármacos producen depresión respiratoria. Dado que la naloxona no revierte los efectos anestésicos de la xilazina, es poco probable que el compuesto 368 sea útil como antídoto en tales casos. De manera similar, los psicoestimulantes como la metanfetamina y la cocaína se combinan cada vez más con el fentanilo y otros opioides (consulte [go.Nature.com/3k4zs3p](https://www.nature.com/3k4zs3p)).

Sin embargo, el descubrimiento de un NAM para los receptores μ -opioides es un avance importante que abre nuevas vías de investigación en la búsqueda de soluciones a la crisis de los opioides. Ahora se necesita investigación para determinar si la combinación de un NAM con naloxona aumenta de manera segura la potencia y la duración de la naloxona en humanos y, por lo tanto, mejora los resultados para las personas afectadas por el trastorno por consumo de opioides. De ser así, esto ayudaría a combatir la devastación causada por la adicción a los opioides.



Un compuesto que potencia la acción de la naloxona. a, El fármaco naloxona actúa en el sitio de unión principal de los receptores opioides μ y revierte los efectos de las sobredosis de opioides. O'Brien et al. informan de un compuesto, llamado compuesto 368, que se une en un sitio adyacente. Forma interacciones tanto con naloxona como con residuos de aminoácidos específicos (H319^{7.36} e Y75^{1.39}) en el receptor inactivo, como se muestra en esta estructura parcial del receptor, obtenida mediante microscopía electrónica criogénica. Las estructuras de la cinta son hélices α ; los cuadros indican interacciones. b, Estas interacciones hacen que la naloxona se una a los receptores con más fuerza y durante más tiempo que cuando se une sola. Los datos muestran la unión de la naloxona a los receptores in vitro a lo largo del tiempo, en experimentos en los que está completamente unida al inicio del experimento. Los valores de unión se normalizan de modo que el 0 % corresponde a ninguna unión específica de naloxona al receptor y el 100 % corresponde a la unión máxima de naloxona sola.

Cahill CM. Opioid crisis: compound opens up potential strategy to tackle overdoses. *Nature*, 3 July, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02133-x>

O'Brien, E.S., Rangari, V.A., El Daibani, A. et al. A μ -opioid receptor modulator that works cooperatively with naloxone. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07587-7>

Distintos conjuntos de μ -opioides desencadenan un refuerzo de fentanilo positivo y negativo

El fentanilo es un potente analgésico que provoca euforia y refuerzo positivo. El fentanilo también genera dependencia, definida por el síndrome de abstinencia aversivo, que alimenta el refuerzo negativo (es decir, los individuos vuelven a tomar la droga para evitar la abstinencia). El refuerzo positivo y negativo mantiene el consumo de opioides, lo que conduce a la adicción en una cuarta parte de los consumidores, la fracción más grande de todas las drogas adictivas. Entre los receptores opioides, los receptores opioides μ tienen un papel clave, pero aún se desconocen los lugares de inducción de las adaptaciones de circuitos que eventualmente conducen a la adicción. **Fabrice Chaudun, Laurena Python, Yu Liu, Agnes Hiver, Jennifer Cand, Brigitte L. Kieffer, Emmanuel Valjent y Christian Lüscher** inyectaron fentanilo a ratones para inhibir agudamente las neuronas que expresan ácido γ -aminobutírico en el área tegmental ventral (VTA), lo que provocó la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas, lo que finalmente aumentó la dopamina en el núcleo accumbens. La eliminación de los receptores opioides μ en VTA eliminó los transitorios de dopamina y el refuerzo positivo, pero la abstinencia se mantuvo sin cambios. Identificaron neuronas que expresan receptores opioides μ en la amígdala central (CeA) cuya actividad aumentó durante la abstinencia. La eliminación de los receptores opioides μ en CeA eliminó los síntomas aversivos, lo que sugiere que median el refuerzo negativo. Así, la estimulación optogenética provocó aversión al lugar y los ratones aprendieron fácilmente a presionar una palanca para pausar la estimulación optogenética de las neuronas CeA que expresan receptores opioides μ . Este estudio analiza las poblaciones neuronales que desencadenan refuerzo positivo y negativo en VTA y CeA, respectivamente. Los autores diseñaron la organización del circuito para desarrollar intervenciones para reducir la adicción al fentanilo y facilitar la rehabilitación.

La adicción al fentanilo es un problema acuciante de salud pública y está provocando un número cada vez mayor de sobredosis y altas tasas de adicción. El fentanilo es particularmente adictivo debido a su potencia y su rápida cinética, que provoca una fuerte euforia y un refuerzo conductual. Un síndrome de abstinencia altamente aversivo se manifiesta tras la interrupción abrupta de la exposición al fentanilo. En consecuencia, los individuos con adicción al fentanilo desarrollan estrategias elaboradas para evitar la abstinencia, un comportamiento que refleja un refuerzo negativo. La adicción al fentanilo es, pues, el resultado de un refuerzo positivo y negativo que convergen en circuitos que gobiernan la transición del consumo controlado al compulsivo. Los primeros estudios en ratas han identificado que la expresión de abstinencia está muy extendida en todo el cerebro, lo que lleva a la idea de que distintos circuitos neuronales impulsan síntomas de abstinencia específicos. Además, la eliminación genética en todo el cerebro de los receptores μ -opioides (μ OR) impide la inducción de refuerzo positivo y negativo, ya que tanto la preferencia de lugar condicionada (CPP) como la abstinencia están abolidas en estos ratones. Aunque se cree que las neuronas en el origen del refuerzo positivo residen en VTA, aún se desconoce si la misma población neuronal también media el refuerzo negativo.

Las neuronas GABA (neuronas que expresan ácido γ -aminobutírico) en VTA expresan μ OR que inhiben rápidamente estas células a través de proteínas Gio. La activación duradera del receptor puede provocar adaptaciones de la señalización, como la supersensibilización del AMPc y un aumento de la actividad celular tras la terminación de la señalización. Por tanto, una hipótesis atractiva sugiere que los síntomas de abstinencia se deben a la hiperactividad de las neuronas VTA GABA. Al finalizar la exposición a opioides, estas adaptaciones darían como resultado la supresión de la actividad de las neuronas dopaminérgicas, lo que reduciría los niveles de dopamina acumulada y, por tanto, provocaría disforia.

Chaudun, F., Python, L., Liu, Y. et al. Distinct μ -opioid ensembles trigger positive and negative fentanyl reinforcement. Nature 630, 141–148 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07440-x>

Plasticidad mielínica en el área tegmental ventral para la recompensa a opioides

Todas las drogas de abuso inducen cambios duraderos en la transmisión sináptica y la función del circuito neuronal que subyacen a los trastornos por uso de sustancias. Otro mecanismo recientemente apreciado de la plasticidad del circuito neuronal está mediado por cambios regulados por la actividad en la mielina que pueden sintonizar la función del circuito e influir en el comportamiento cognitivo. **Belgin Yalçın, Matthew B. Pomrenze, Karen Malacon, Richard Drexler y colegas** exploraron el papel de la plasticidad de la mielina en los circuitos dopaminérgicos y el aprendizaje de recompensa. Demostraron que la plasticidad de mielina regulada por la actividad neuronal dopaminérgica es un modulador clave de la función del circuito dopaminérgico y la recompensa de los opioides. Las células del linaje oligodendroglial responden a la actividad neuronal dopaminérgica provocada por la estimulación optogenética de las neuronas dopaminérgicas, la inhibición optogenética de las neuronas GABAérgicas o la administración de morfina. Estos cambios oligodendrogliales son evidentes selectivamente dentro del área tegmental ventral, pero no a lo largo de las proyecciones axonales en el haz del prosencéfalo medial ni dentro del núcleo accumbens diana. El bloqueo genético de la oligodendrogénesis amortigua la dinámica de liberación de dopamina en el núcleo accumbens y altera el condicionamiento conductual a la morfina. En conjunto, estos hallazgos subrayan un papel fundamental de la oligodendrogénesis en el aprendizaje de recompensa e identifican la plasticidad de la mielina regulada por la actividad neuronal dopaminérgica como una importante modificación del circuito necesaria para la recompensa de los opioides.

El comportamiento motivado, fundamental para la adaptación al medio ambiente y, por tanto, para la supervivencia de los animales, depende del funcionamiento adecuado de los circuitos de recompensa. Las drogas de abuso inducen modificaciones persistentes y desadaptativas en los circuitos de recompensa, lo que facilita el desarrollo de conductas adictivas. Todas las drogas de abuso, incluidos los opioides, se dirigen al sistema de recompensa dopaminérgico (DA) del mesencéfalo e inducen cambios duraderos en la transmisión sináptica y la función del circuito neuronal. La morfina, un opioide natural que se encuentra en el opio, desencadena la plasticidad sináptica y altera la función neuronal en el área tegmental ventral (VTA) y el núcleo accumbens (NAc), dos estructuras clave del sistema de recompensa DA que promueven una forma patológica de aprendizaje de recompensa. Estas alteraciones de la función del sistema de recompensa dependientes de la experiencia son fundamentales para moldear los cambios de comportamiento inducidos por las drogas y, por tanto, el desarrollo de trastornos por uso de sustancias.

Aunque cada vez es más evidente el papel importante de la microglía y los astrocitos en estas modificaciones de los circuitos neuronales, aún se desconocen las contribuciones de las células del linaje oligodendroglial y la mielina a la adaptación del circuito de recompensa en la salud y la mala adaptación en estados adictivos. Sin embargo, las células del linaje oligodendroglial son un tipo de células gliales particularmente bien posicionadas para contribuir a cambios estructurales y funcionales en los circuitos neuronales relacionados con la adicción. Los oligodendrocitos generan mielina que envuelve los axones para modular la velocidad de conducción y proporcionar apoyo metabólico a los axones, por lo que desempeñan un papel fundamental en la configuración de la transmisión neuronal. La actividad neuronal puede regular la mielinización durante el desarrollo y la plasticidad de la mielina en la edad adulta. Los cambios de mielina regulados por actividad pueden ocurrir mediante proliferación de células precursoras de oligodendrocitos (OPC), oligodendrogénesis y mielinización *de novo* o mediante remodelación de mielina por oligodendrocitos existentes. Incluso pequeños cambios en la mielinización pueden sintonizar la dinámica del circuito y, en consecuencia, influir en la cognición y el comportamiento. Estos cambios de mielina regulados por actividad y específicos del circuito parecen ocurrir sólo en distintos tipos neuronales. Queda por comprender completamente qué subtipos neuronales, en qué circuitos y con qué patrones de actividad provocan respuestas oligodendrogliales. Además, queda mucho por aprender acerca de cómo la mielinización regulada por actividad puede volverse inadaptada y contribuir a la fisiopatología de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Yalçın, B., Pomrenze, M.B., Malacon, K. et al. Myelin plasticity in the ventral tegmental area is required for opioid reward. *Nature* 630, 677–685 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07525-7>

Farmacología estructural y potencial terapéutico de las 5-metoxitriptaminas

Las sustancias psicodélicas como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la *psilocibina* muestran potencial para el tratamiento de diversos trastornos neuropsiquiátricos. Se cree que estos compuestos median sus efectos alucinógenos y terapéuticos a través del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)) 5-HT_{2A}. Sin embargo, la 5-HT_{1A} también desempeña un papel en los efectos conductuales de los alucinógenos triptamina, en particular la 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT), un psicodélico que se encuentra en la toxina de los sapos del río Colorado. Aunque el 5-HT_{1A} es un objetivo terapéutico validado se sabe poco sobre cómo los psicodélicos interactúan con el 5-HT_{1A} y qué efectos están mediados por este receptor. **Audrey L. Warren y colegas** mapearon los fundamentos moleculares de la farmacología de 5-MeO-DMT a través de cinco estructuras de microscopía electrónica criogénica (crio-EM) de 5-HT_{1A}, química medicinal sistemática, mutagénesis de receptores y comportamiento del ratón. Los análisis de la relación estructura-actividad de 5-metoxitriptaminas tanto en 5-HT_{1A} como en 5-HT_{2A} permiten la caracterización de determinantes moleculares de la potencia, eficacia y selectividad de señalización de 5-HT_{1A}. Además, contrastaron las interacciones estructurales y la farmacología *in vitro* de 5-MeO-DMT y análogos con el agonista panserotonérgico LSD y los agonistas 5-HT_{1A} utilizados clínicamente. Mostraron que un análogo de 5-MeO-DMT selectivo para 5-HT_{1A} carece de efectos alucinógenos y al mismo tiempo conserva una actividad ansiolítica y antidepresiva en animales socialmente derrotados. Estos estudios descubren aspectos moleculares de los psicodélicos y terapéuticos dirigidos a 5-HT_{1A}, que pueden facilitar el desarrollo futuro de nuevos medicamentos para los trastornos neuropsiquiátricos.

Investigaciones científicas recientes han demostrado que los psicodélicos serotoninérgicos como la *psilocibina* y el LSD tienen efectos ansiolíticos y antidepresivos rápidos y duraderos. Aunque los efectos psicodélicos que alteran la mente de estos compuestos se han atribuido a acciones en los receptores 5-HT_{2A}, los estudios indican que otros receptores 5-HT tienen un papel modulador. Los complejos efectos en el comportamiento animal del alucinógeno menos estudiado 5-MeO-DMT, que se encuentra en el veneno del sapo del río Colorado (*Incilius alvarius*), dependen particularmente de las acciones de la droga en los receptores 5-HT_{1A}. El estímulo discriminatorio del 5-MeO-DMT y sus efectos sobre las conductas exploratorias y la sedación están impulsados en gran medida por la actividad agonista del 5-HT_{1A} *in vivo*. Las encuestas epidemiológicas, que captan usos médicos alternativos del 5-MeO-DMT, indican que el 5-MeO-DMT genera una reducción rápida y sostenida de los síntomas de depresión y ansiedad, así como la inducción de experiencias significativas y espiritualmente significativas. El 5-MeO-DMT también se usa clínicamente en combinación con el onirógeno ibogaína fuera de los Estados Unidos. Una encuesta reciente realizada a veteranos de las Fuerzas de Operaciones Especiales de EE. UU. destacó la promesa terapéutica de este compuesto en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (ideación suicida y deterioro cognitivo), la depresión y la ansiedad. Actualmente, el 5-MeO-DMT se encuentra en desarrollo como tratamiento para una variedad de indicaciones, incluidas la depresión, los trastornos por uso de sustancias y los trastornos neurológicos. Aunque se basa en gran medida en ensayos abiertos y encuestas naturalistas, la evidencia existente sugiere que el 5-MeO-DMT produce efectos rápidos y fuertes en todas las indicaciones de diagnóstico neuropsiquiátrico. Dado que el 5-HT_{1A} es el objetivo principal de los medicamentos ansiolíticos y antidepresivos aprobados, como la buspirona (BuSpar) y la vilazodona (Viibryd), este receptor puede contribuir a los efectos terapéuticos informados del 5-MeO-DMT.

Aunque recientemente se ha descubierto mucho sobre los mecanismos moleculares del LSD y otros psicodélicos en los receptores 5-HT_{2A}, se sabe poco sobre cómo el 5-MeO-DMT, las triptaminas relacionadas y los psicodélicos clásicos se unen y envían señales a través del 5-HT_{1A}. La mayor parte de la investigación y el desarrollo de nuevas sondas de psicodélicos se han centrado en los receptores 5-HT_{2A}, mientras que se ha dedicado notablemente menos esfuerzo a investigar el papel de otros receptores 5-HT en la polifarmacología de estos compuestos. Esto es a pesar de las funciones complementarias propuestas de 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} para moderar la ansiedad y el estrés, que son algunas de las principales áreas para posibles terapias basadas en psicodélicos.

Warren, A.L., Lankri, D., Cunningham, M.J. et al. Structural pharmacology and therapeutic potential of 5-methoxytryptamines. *Nature* 630, 237–246 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07403-2>

Regulador de la recompensa a opiáceos en la corteza prefrontal ventral

Los opioides que activan la señalización del receptor opioide μ en el cerebro son muy adictivos, pero además de sus efectos gratificantes, los opioides también pueden ser muy aversivos. No se comprende bien cómo interactúan los efectos gratificantes y aversivos de los opioides en el cerebro para controlar las conductas relacionadas con la adicción. **Smith y cols.** identificaron las regiones que exhiben actividad neuronal modificada en respuesta a una dosis gratificante de oxycodona. Además de los reguladores bien establecidos de las respuestas fisiológicas y conductuales a los opioides, la actividad neuronal en el núcleo peduncular dorsal, un área relativamente inexplorada en la corteza prefrontal ventral, también respondía altamente a los opioides. Una población de neuronas glutamatérgicas inusuales que estaban restringidas espacialmente al núcleo peduncular dorsal codificaban estados de aversión y eran directamente inhibidas por los opioides.

El uso indebido de opioides por sus efectos gratificantes ha contribuido a un aumento sin precedentes de muertes relacionadas con sobredosis de drogas en los Estados Unidos. Los opioides estimulan los receptores opioides μ (μ OR) en el área tegmental ventral (VTA) para mejorar la transmisión de dopamina mesolímbica. Se cree que esta acción desempeña un papel crucial en la recompensa de los opioides. Los μ OR ubicados fuera del sistema mesolímbico también contribuyen a las acciones de los opioides relacionadas con la adicción, pero se sabe relativamente poco sobre estos mecanismos independientes de la dopamina. Paradójicamente, los opioides pueden ser muy aversivos, incluso en las mismas dosis que provocan efectos gratificantes. La aversión a los opioides protege contra su uso indebido y reduce el riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides (OUD). No se comprende bien cómo los efectos gratificantes y aversivos de los opioides interactúan en el cerebro para influir en la vulnerabilidad al OUD.

La hipótesis es que las neuronas implicadas en la recompensa y la aversión a los opioides mostrarían una actividad alterada en ratones después de la inyección del opioide oxycodona (OxyContin). Utilizando el mapeo de todo el cerebro del producto genético temprano inmediato c-Fos, se encontró que la oxycodona aumentaba la actividad neuronal en el núcleo peduncular dorsal (DPn), una región relativamente inexplorada de la corteza prefrontal ventral. La simulación óptica de la actividad neuronal en la DPn provocó un estado de comportamiento aversivo que fue bloqueado por la inyección de oxycodona. Estos hallazgos llevaron a investigar el papel de las neuronas DPn en la regulación de las reacciones hedónicas positivas y negativas a los opioides.

Utilizando ratones FosTRAP2, la canalrodopsina se expresó solo en neuronas DPn cuya actividad aumentó mediante la inyección de una dosis gratificante de oxycodona. La estimulación óptica de estas neuronas indujo un estado de comportamiento aversivo, lo que sugiere que la DPn regula las reacciones negativas a los opioides. Se utilizaron ratones FosTRAP2 para marcar fluorescentemente neuronas DPn activadas por oxycodona. El mapeo de todo el cerebro de los axones marcados mostró que estas neuronas inervan el núcleo parabraquial (neuronas DPn \rightarrow PBn). El mapeo conectómico unicelular confirmó que las neuronas DPn reguladas por opioides inervan el PBn y mostró que una gran proporción de estas mismas neuronas también se proyectan al VTA. La estimulación óptica de las terminales de las neuronas DPn activadas por opioides en la PBn evocó un estado de comportamiento aversivo. Se utilizó transcriptómica espacial de alta resolución para perfilar las neuronas en la DPn y las regiones corticales circundantes. Esto resolvió una población poco común de neuronas piramidales corticales restringidas en gran medida a la DPn que expresa el transporte vesicular de glutamato 2 (neuronas DPnvGlut2), que generalmente se expresa solo por neuronas glutamatérgicas subcorticales. El rastreo del circuito mostró que las neuronas DPnvGlut2 proyectan el PBn. La estimulación óptica de las neuronas DPnvGlut2 precipitó un estado aversivo reversible mediante la inyección de oxycodona. La secuenciación de ARN de un solo núcleo y la hibridación in situ revelaron que las neuronas DPnvGlut2 expresan μ OR, que en la corteza generalmente se expresan

mediante interneuronas inhibitoras mediadas por ácido γ -aminobutírico. Utilizando registros electrofisiológicos de células completas, se descubrió que los opioides actúan sobre las neuronas DPn vGlut2 para disminuir su excitabilidad. Además, la estimulación óptica de las terminales de las neuronas DPn vGlut2 aumentó la señalización glutamatérgica excitadora en el PBn, que fue inhibida por los opioides. Cuando se eliminaron genéticamente los μ OR de las neuronas DPn, el efecto estimulante locomotriz de la oxicodona, que se sabe que está mediado por la transmisión mesolímbica de dopamina, no se alteró. Sin embargo, la ablación de μ OR de las neuronas DPn hizo que una dosis de oxicodona que de otro modo sería gratificante fuera aversiva. Finalmente, la estimulación óptica de las neuronas DPn o la ablación genética de los μ OR de estas células aumentaron la intensidad de la abstinencia de opioides en ratones dependientes de oxicodona, mientras que el silenciamiento quimiogénico de las neuronas DPn atenuó la abstinencia de opioides.

Este estudio identifica una población de neuronas excitadoras en el DPn que se proyectan al PBn. Estas neuronas DPn \rightarrow PBn se distinguen de otras neuronas glutamatérgicas corticales por su expresión atípica de vGlut2 y μ OR. La activación de las neuronas DPn \rightarrow PBn contribuye a reacciones aversivas a los opioides. La actividad de las neuronas de aversión DPn \rightarrow PBn está limitada por un efecto inhibitor directo de los opioides sobre estas células. La eliminación de la influencia inhibitor directa de los opioides sobre las neuronas DPn \rightarrow PBn hace que los opioides sean altamente aversivos. En animales dependientes de opioides, la actividad de las neuronas DPn también contribuye a los síntomas aversivos de la abstinencia de opioides. En conjunto, estos hallazgos sugieren que las neuronas DPn están involucradas de manera crítica en acciones clave de los opioides que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de OUD.

Smith ACW et al. A master regulator of opioid reward in the ventral prefrontal cortex. Science 2024; Vol 384, Issue 6700. DOI: 10.1126/science.adn0886

Trastornos del sueño

Plasticidad mielínica en el área tegmental ventral para la recompensa a opioides

Todas las drogas de abuso inducen cambios duraderos en la transmisión sináptica y la función del circuito neuronal que subyacen a los trastornos por uso de sustancias. Otro mecanismo recientemente apreciado de la plasticidad del circuito neuronal está mediado por cambios regulados por la actividad en la mielina que pueden sintonizar la función del circuito e influir en el comportamiento cognitivo. **Belgin Yalçın, Matthew B. Pomrenze, Karen Malacon, Richard Drexler y colegas** exploraron el papel de la plasticidad de la mielina en los circuitos dopaminérgicos y el aprendizaje de recompensa. Demostraron que la plasticidad de mielina regulada por la actividad neuronal dopaminérgica es un modulador clave de la función del circuito dopaminérgico y la recompensa de los opioides. Las células del linaje oligodendroglial responden a la actividad neuronal dopaminérgica provocada por la estimulación optogenética de las neuronas dopaminérgicas, la inhibición optogenética de las neuronas GABAérgicas o la administración de morfina. Estos cambios oligodendrogliales son evidentes selectivamente dentro del área tegmental ventral, pero no a lo largo de las proyecciones axonales en el haz del prosencéfalo medial ni dentro del núcleo accumbens diana. El bloqueo genético de la oligodendrogénesis amortigua la dinámica de liberación de dopamina en el núcleo accumbens y altera el condicionamiento conductual a la morfina. En conjunto, estos hallazgos subrayan un papel fundamental de la oligodendrogénesis en el aprendizaje de recompensa e identifican la plasticidad de la mielina regulada por la actividad neuronal dopaminérgica como una importante modificación del circuito necesaria para la recompensa de los opioides.

El comportamiento motivado, fundamental para la adaptación al medio ambiente y, por tanto, para la supervivencia de los animales, depende del funcionamiento adecuado de los circuitos de recompensa. Las drogas de abuso inducen modificaciones persistentes y desadaptativas en los circuitos de recompensa, lo que facilita el desarrollo de conductas adictivas. Todas las drogas de abuso, incluidos los opioides, se dirigen al sistema de recompensa dopaminérgico (DA) del mesencéfalo e inducen cambios duraderos en la transmisión sináptica y la función del circuito neuronal. La morfina, un opioide natural que se encuentra en el opio, desencadena la plasticidad sináptica y altera la función neuronal en el área tegmental ventral (VTA) y el núcleo accumbens (NAc), dos estructuras clave del sistema de recompensa DA que promueven una forma patológica de aprendizaje de recompensa. Estas alteraciones de la función del sistema de recompensa dependientes de la experiencia son fundamentales para moldear los cambios de comportamiento inducidos por las drogas y, por tanto, el desarrollo de trastornos por uso de sustancias.

Aunque cada vez es más evidente el papel importante de la microglía y los astrocitos en estas modificaciones de los circuitos neuronales, aún se desconocen las contribuciones de las células del linaje oligodendroglial y la mielina a la adaptación del circuito de recompensa en la salud y la mala adaptación en estados adictivos. Sin embargo, las células del linaje oligodendroglial son un tipo de células gliales particularmente bien posicionadas para contribuir a cambios estructurales y funcionales en los circuitos neuronales relacionados con la adicción. Los oligodendrocitos generan mielina que envuelve los axones para modular la velocidad de conducción y proporcionar apoyo metabólico a los axones, por lo que desempeñan un papel fundamental en la configuración de la transmisión neuronal. La actividad neuronal puede regular la mielinización durante el desarrollo y la plasticidad de la mielina en la edad adulta. Los cambios de mielina regulados por actividad pueden ocurrir mediante proliferación de células precursoras de oligodendrocitos (OPC), oligodendrogénesis y mielinización *de novo* o mediante remodelación de mielina por oligodendrocitos existentes. Incluso pequeños cambios en la mielinización pueden sintonizar la dinámica del circuito y, en consecuencia, influir en la cognición y el comportamiento. Estos cambios de mielina regulados por actividad y específicos del circuito parecen ocurrir sólo en distintos tipos neuronales. Queda por comprender completamente qué subtipos neuronales, en qué circuitos y con qué patrones de actividad provocan respuestas oligodendrogliales. Además, queda mucho por aprender acerca de cómo la mielinización regulada por actividad puede volverse inadaptada y contribuir a la fisiopatología de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Yalçın, B., Pomrenze, M.B., Malacon, K. et al. Myelin plasticity in the ventral tegmental area is required for opioid reward. *Nature* 630, 677–685 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07525-7>

Farmacología estructural y potencial terapéutico de las 5-metoxitriptaminas

Las sustancias psicodélicas como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la *psilocibina* muestran potencial para el tratamiento de diversos trastornos neuropsiquiátricos. Se cree que estos compuestos median sus efectos alucinógenos y terapéuticos a través del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)) 5-HT_{2A}. Sin embargo, la 5-HT_{1A} también desempeña un papel en los efectos conductuales de los alucinógenos triptamina, en particular la 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT), un psicodélico que se encuentra en la toxina de los sapos del río Colorado. Aunque el 5-HT_{1A} es un objetivo terapéutico validado se sabe poco sobre cómo los psicodélicos interactúan con el 5-HT_{1A} y qué efectos están mediados por este receptor. **Audrey L. Warren y colegas** mapearon los fundamentos moleculares de la farmacología de 5-MeO-DMT a través de cinco estructuras de microscopía electrónica criogénica (crio-EM) de 5-HT_{1A}, química medicinal sistemática, mutagénesis de receptores y comportamiento del ratón. Los análisis de la relación estructura-actividad de 5-metoxitriptaminas tanto en 5-HT_{1A} como en 5-HT_{2A} permiten la caracterización de determinantes moleculares de la potencia, eficacia y selectividad de señalización de 5-HT_{1A}. Además, contrastaron

las interacciones estructurales y la farmacología *in vitro* de 5-MeO-DMT y análogos con el agonista panserotonérgico LSD y los agonistas 5-HT1A utilizados clínicamente. Mostraron que un análogo de 5-MeO-DMT selectivo para 5-HT1A carece de efectos alucinógenos y al mismo tiempo conserva una actividad ansiolítica y antidepresiva en animales socialmente derrotados. Estos estudios descubren aspectos moleculares de los psicodélicos y terapéuticos dirigidos a 5-HT1A, que pueden facilitar el desarrollo futuro de nuevos medicamentos para los trastornos neuropsiquiátricos.

Investigaciones científicas recientes han demostrado que los psicodélicos serotoninérgicos como la psilocibina y el LSD tienen efectos ansiolíticos y antidepresivos rápidos y duraderos. Aunque los efectos psicodélicos que alteran la mente de estos compuestos se han atribuido a acciones en los receptores 5-HT2A, los estudios indican que otros receptores 5-HT tienen un papel modulador. Los complejos efectos en el comportamiento animal del alucinógeno menos estudiado 5-MeO-DMT, que se encuentra en el veneno del sapo del río Colorado (*Incilius alvarius*), dependen particularmente de las acciones de la droga en los receptores 5-HT1A. El estímulo discriminatorio del 5-MeO-DMT y sus efectos sobre las conductas exploratorias y la sedación están impulsados en gran medida por la actividad agonista del 5-HT1A *in vivo*. Las encuestas epidemiológicas, que captan usos médicos alternativos del 5-MeO-DMT, indican que el 5-MeO-DMT genera una reducción rápida y sostenida de los síntomas de depresión y ansiedad, así como la inducción de experiencias significativas y espiritualmente significativas. El 5-MeO-DMT también se usa clínicamente en combinación con el onirógeno ibogaína fuera de los Estados Unidos. Una encuesta reciente realizada a veteranos de las Fuerzas de Operaciones Especiales de EE. UU. destacó la promesa terapéutica de este compuesto en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (ideación suicida y deterioro cognitivo), la depresión y la ansiedad. Actualmente, el 5-MeO-DMT se encuentra en desarrollo como tratamiento para una variedad de indicaciones, incluidas la depresión, los trastornos por uso de sustancias y los trastornos neurológicos. Aunque se basa en gran medida en ensayos abiertos y encuestas naturalistas, la evidencia existente sugiere que el 5-MeO-DMT produce efectos rápidos y fuertes en todas las indicaciones de diagnóstico neuropsiquiátrico. Dado que el 5-HT1A es el objetivo principal de los medicamentos ansiolíticos y antidepresivos aprobados, como la buspirona (BuSpar) y la vilazodona (Viibryd), este receptor puede contribuir a los efectos terapéuticos informados del 5-MeO-DMT.

Aunque recientemente se ha descubierto mucho sobre los mecanismos moleculares del LSD y otros psicodélicos en los receptores 5-HT2A, se sabe poco sobre cómo el 5-MeO-DMT, las triptaminas relacionadas y los psicodélicos clásicos se unen y envían señales a través del 5-HT1A. La mayor parte de la investigación y el desarrollo de nuevas sondas de psicodélicos se han centrado en los receptores 5-HT2A, mientras que se ha dedicado notablemente menos esfuerzo a investigar el papel de otros receptores 5-HT en la polifarmacología de estos compuestos. Esto es a pesar de las funciones complementarias propuestas de 5-HT1A y 5-HT2A para moderar la ansiedad y el estrés, que son algunas de las principales áreas para posibles terapias basadas en psicodélicos.

Warren, A.L., Lankri, D., Cunningham, M.J. et al. Structural pharmacology and therapeutic potential of 5-methoxytryptamines. *Nature* 630, 237–246 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07403-2>

Regulador de la recompensa a opiáceos en la corteza prefrontal ventral

Los opioides que activan la señalización del receptor opioide μ en el cerebro son muy adictivos, pero además de sus efectos gratificantes, los opioides también pueden ser muy aversivos. No se comprende bien cómo interactúan los efectos gratificantes y aversivos de los opioides en el cerebro para controlar las conductas relacionadas con la adicción. **Smith y cols.** identificaron las regiones que exhiben actividad neuronal modificada en respuesta a una dosis gratificante de oxycodona. Además de los reguladores bien establecidos de las respuestas fisiológicas y conductuales a los opioides, la actividad neuronal en el núcleo peduncular dorsal, un área relativamente inexplorada en la corteza

prefrontal ventral, también respondía altamente a los opioides. Una población de neuronas glutamatérgicas inusuales que estaban restringidas espacialmente al núcleo peduncular dorsal codificaban estados de aversión y eran directamente inhibidas por los opioides.

El uso indebido de opioides por sus efectos gratificantes ha contribuido a un aumento sin precedentes de muertes relacionadas con sobredosis de drogas en los Estados Unidos. Los opioides estimulan los receptores opioides μ (μ OR) en el área tegmental ventral (VTA) para mejorar la transmisión de dopamina mesolímbica. Se cree que esta acción desempeña un papel crucial en la recompensa de los opioides. Los μ OR ubicados fuera del sistema mesolímbico también contribuyen a las acciones de los opioides relacionadas con la adicción, pero se sabe relativamente poco sobre estos mecanismos independientes de la dopamina. Paradójicamente, los opioides pueden ser muy aversivos, incluso en las mismas dosis que provocan efectos gratificantes. La aversión a los opioides protege contra su uso indebido y reduce el riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides (OUD). No se comprende bien cómo los efectos gratificantes y aversivos de los opioides interactúan en el cerebro para influir en la vulnerabilidad al OUD.

La hipótesis es que las neuronas implicadas en la recompensa y la aversión a los opioides mostrarían una actividad alterada en ratones después de la inyección del opioide oxicodona (OxyContin). Utilizando el mapeo de todo el cerebro del producto genético temprano inmediato c-Fos, se encontró que la oxicodona aumentaba la actividad neuronal en el núcleo peduncular dorsal (DPn), una región relativamente inexplorada de la corteza prefrontal ventral. La simulación óptica de la actividad neuronal en la DPn provocó un estado de comportamiento aversivo que fue bloqueado por la inyección de oxicodona. Estos hallazgos llevaron a investigar el papel de las neuronas DPn en la regulación de las reacciones hedónicas positivas y negativas a los opioides.

Utilizando ratones FosTRAP2, la canalrodopsina se expresó solo en neuronas DPn cuya actividad aumentó mediante la inyección de una dosis gratificante de oxicodona. La estimulación óptica de estas neuronas indujo un estado de comportamiento aversivo, lo que sugiere que la DPn regula las reacciones negativas a los opioides. Se utilizaron ratones FosTRAP2 para marcar fluorescentemente neuronas DPn activadas por oxicodona. El mapeo de todo el cerebro de los axones marcados mostró que estas neuronas inervan el núcleo parabraquial (neuronas DPn \rightarrow PBn). El mapeo conectómico unicelular confirmó que las neuronas DPn reguladas por opioides inervan el PBn y mostró que una gran proporción de estas mismas neuronas también se proyectan al VTA. La estimulación óptica de las terminales de las neuronas DPn activadas por opioides en la PBn evocó un estado de comportamiento aversivo. Se utilizó transcriptómica espacial de alta resolución para perfilar las neuronas en la DPn y las regiones corticales circundantes. Esto resolvió una población poco común de neuronas piramidales corticales restringidas en gran medida a la DPn que expresa el transporte vesicular de glutamato 2 (neuronas DPnvGlut2), que generalmente se expresa solo por neuronas glutamatérgicas subcorticales. El rastreo del circuito mostró que las neuronas DPnvGlut2 proyectan al PBn. La estimulación óptica de las neuronas DPnvGlut2 precipitó un estado aversivo reversible mediante la inyección de oxicodona. La secuenciación de ARN de un solo núcleo y la hibridación in situ revelaron que las neuronas DPnvGlut2 expresan μ OR, que en la corteza generalmente se expresan mediante interneuronas inhibitoras mediadas por ácido γ -aminobutírico. Utilizando registros electrofisiológicos de células completas, se descubrió que los opioides actúan sobre las neuronas DPnvGlut2 para disminuir su excitabilidad. Además, la estimulación óptica de las terminales de las neuronas DPnvGlut2 aumentó la señalización glutamatérgica excitadora en el PBn, que fue inhibida por los opioides. Cuando se eliminaron genéticamente los μ OR de las neuronas DPn, el efecto estimulante locomotriz de la oxicodona, que se sabe que está mediado por la transmisión mesolímbica de dopamina, no se alteró. Sin embargo, la ablación de μ OR de las neuronas DPn hizo que una dosis de oxicodona que de otro modo sería gratificante fuera aversiva. Finalmente, la estimulación óptica de las neuronas DPn o la ablación genética de los μ OR de estas células aumentaron la intensidad de la abstinencia de opioides en ratones dependientes de oxicodona, mientras que el silenciamiento quimiogénico de las neuronas DPn atenuó la abstinencia de opioides.

Este estudio identifica una población de neuronas excitadoras en el DPn que se proyectan al PBn. Estas neuronas DPn \rightarrow PBn se distinguen de otras neuronas glutamatérgicas corticales por su expresión atípica de vGlut2 y μ OR. La activación de las neuronas DPn \rightarrow PBn contribuye a reacciones

aversivas a los opioides. La actividad de las neuronas de aversión DPn→PBn está limitada por un efecto inhibitorio directo de los opioides sobre estas células. La eliminación de la influencia inhibitoria directa de los opioides sobre las neuronas DPn→PBn hace que los opioides sean altamente aversivos. En animales dependientes de opioides, la actividad de las neuronas DPn también contribuye a los síntomas aversivos de la abstinencia de opioides. En conjunto, estos hallazgos sugieren que las neuronas DPn están involucradas de manera crítica en acciones clave de los opioides que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de OUD.

Smith ACW et al. A master regulator of opioid reward in the ventral prefrontal cortex. Science 2024; Vol 384, Issue 6700. DOI: 10.1126/science.adn0886

Trastornos cerebrovasculares

La soledad aumenta el riesgo de Ictus

Se ha implicado a la soledad como un factor de riesgo de accidente cerebrovascular. La asociación entre los cambios en la soledad y el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular aún no se ha estudiado lo suficiente. El objetivo del estudio de **Yenee Soh et al.** fue examinar la asociación de la soledad con la incidencia de un accidente cerebrovascular, en particular el papel de la cronicidad de la soledad.

Este estudio de cohorte prospectivo examinó datos del estudio de salud y jubilación durante 2006-2018. Para los análisis que examinan únicamente la soledad inicial, se incluyó a adultos estadounidenses de 50 años o más y sin accidentes cerebrovasculares al inicio y se excluyó a las personas que carecían de datos sobre la soledad y a aquellos que experimentaron la muerte al inicio. Para los análisis que examinaron los cambios en la soledad en dos momentos, se incluyó a personas de 50 años o más al inicio del estudio y que no habían sufrido accidentes cerebrovasculares durante el período de medición de exposición. Se excluyeron las personas a las que les faltaba una medida de escala de soledad o aquellos que experimentaron la muerte durante el período de medición de exposición. La soledad se midió con la Escala de Soledad Revisada de UCLA de 3 ítems. Se construyeron puntuaciones de soledad (rango 3 a 9), medidas de soledad dicotomizadas (alta *versus* baja usando un límite >6) y patrones de soledad en dos puntos temporales (consistentemente bajos, remitentes, de inicio reciente, consistentemente altos). Los modelos de regresión de Cox estimaron las asociaciones de la soledad inicial (N = 12 161) con la incidencia de un accidente cerebrovascular durante un período de 10 a 12 años, y los patrones de cambio de soledad (N = 8936) con la incidencia de un accidente cerebrovascular durante un período posterior de 6 a 8 años, ajustando por datos demográficos, comportamientos de salud y condiciones de salud.

Las puntuaciones más altas de soledad al inicio del estudio se asociaron con incidentes de accidente cerebrovascular para medidas de soledad continuas (cociente de riesgo [HR]: 1.05, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1.01–1.08) y dicotomizadas (HR: 1.25, IC del 95%: 1.06–1.47), y persistió después del ajuste por aislamiento social pero no por síntomas depresivos. Solo los individuos con un patrón de soledad consistentemente alto a lo largo del tiempo (frente a un patrón de soledad consistentemente bajo) tuvieron un riesgo de accidente cerebrovascular significativamente mayor (HR: 1.56, IC 95%: 1.11–2.18) después de ajustar por síntomas depresivos y aislamiento social.

La soledad crónica se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular independientemente de los síntomas depresivos o el aislamiento social. Abordar la soledad puede tener un papel importante en la prevención del accidente cerebrovascular, y las evaluaciones repetidas de la soledad a lo largo del tiempo pueden ayudar a identificar a quienes corren un riesgo particular.

La soledad ha sido identificada como un factor de riesgo modificable de accidente cerebrovascular, que es una de las principales causas de discapacidad y mortalidad a largo plazo en todo el mundo. Los autores examinaron la literatura anterior sobre la asociación soledad-accidente cerebrovascular a través de una búsqueda exhaustiva en PubMed de estudios en inglés publicados hasta el 8 de febrero de 2024. Los términos de búsqueda incluyeron "Soledad Y Accidente Cerebrovascular", "Soledad y Enfermedades Cardiovasculares", "Soledad" y "solitario*." Muy pocos estudios han examinado la soledad y el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, y un estudio demuestra que la soledad inicial tiene una mayor incidencia de accidente cerebrovascular en el Reino Unido. Otros estudios han examinado el aislamiento social y la soledad combinados, o las enfermedades cardiovasculares, pero no las asociaciones específicas entre soledad y accidente cerebrovascular. Además, la soledad puede ser transitoria o crónica, y se necesitan estudios empíricos sobre los cambios en la soledad para comprender mejor si las intervenciones para la soledad pueden ser beneficiosas para la prevención del accidente cerebrovascular.

En este estudio de cohorte, las puntuaciones más altas de soledad al inicio del estudio se asociaron significativamente con incidentes de accidente cerebrovascular en una cohorte representativa a nivel nacional de adultos mayores de EE. UU. (N = 12 161), independientemente del aislamiento social pero no de los síntomas depresivos. En los análisis que examinaron los patrones de cambio de la soledad (N = 8936), solo los individuos con una soledad consistentemente alta a lo largo del tiempo (frente a una soledad consistentemente baja) tenían un 56% de riesgo significativamente mayor de sufrir un accidente cerebrovascular (IC del 95%: 1.11-2.18), independientemente del aislamiento social y síntomas depresivos.

Hasta donde sabemos, este estudio es el primero en examinar los cambios en la soledad tras un accidente cerebrovascular en una gran cohorte prospectiva. Estos hallazgos respaldan aún más la idea de que abordar la soledad puede tener un papel importante en la prevención del accidente cerebrovascular, y las evaluaciones repetidas de la soledad pueden ayudar a identificar a quienes están particularmente en riesgo.

Los accidentes cerebrovasculares son una de las principales causas de discapacidad y mortalidad a largo plazo en todo el mundo. Aunque las tasas de mortalidad por accidentes cerebrovasculares han disminuido a nivel mundial en las últimas décadas, las tasas de disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares se han ralentizado y la carga global de accidentes cerebrovasculares sigue siendo alta. Como el mundo experimenta un envejecimiento de la población en aumento, se prevé que el impacto económico y social total del accidente cerebrovascular aumentará. Se han identificado múltiples factores de riesgo (p. ej., hipertensión, diabetes y tabaquismo) para el accidente cerebrovascular, y los esfuerzos para abordar dichos factores de riesgo han contribuido a la disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Aunque abordar los factores de riesgo establecidos es clave para la prevención de accidentes cerebrovasculares, estos factores no explican completamente el riesgo observado. Por lo tanto, es imperativo identificar factores de riesgo modificables adicionales que ayudarán aún más a combatir la creciente carga proyectada de accidente cerebrovascular.

Estudios recientes han identificado la soledad como un factor de riesgo potencial de accidente cerebrovascular, asociado con el riesgo de accidente cerebrovascular a través de mecanismos a corto plazo (p. ej., adherencia a la medicación), así como aumentos del riesgo a más largo plazo a través de mecanismos (p. ej., vías de inflamación) que causan daño a sistemas cardiovascular, metabólico e inmunológico. El aviso del Cirujano General de EE. UU. de 2023 sobre conexión social destaca la soledad como una epidemia, exacerbada por la pandemia de COVID-19 y con consecuencias generalizadas para la salud. Un estudio entre adultos mayores de EE. UU. encontró que la prevalencia de la soledad, definida como tener una puntuación ≥ 6 en la Escala de Soledad Revisada de UCLA, fue del 24.6%. Otros estudios han informado la prevalencia de la soledad (es decir, informar sentirse solo ocasionalmente o al menos a veces) en los EE. UU. entre el 31% y el 55% entre los adultos de mediana edad y mayores, en comparación con el 11% al 17% en la década de 1970. Aunque la prevalencia de la soledad ha aumentado desde la década de 1970, un estudio reciente sugiere que la proporción de

adultos mayores que experimentan soledad se ha mantenido relativamente estable en las décadas más recientes. Además, varias revisiones metaanalíticas han encontrado que las intervenciones diseñadas para reducir la soledad pueden ser efectivas (aunque modestas), lo que sugiere que la soledad puede ser un factor modificable. Con una alta prevalencia entre la población que envejece, la soledad puede ser un objetivo viable y modificable para la prevención del accidente cerebrovascular. La soledad se conceptualiza comúnmente como una experiencia personal subjetiva, que se refleja como la brecha entre las relaciones deseadas y disponibles. Es importante diferenciar la soledad del aislamiento social, que típicamente se refiere a la falta de contacto social con los demás (por ejemplo, ausencia de parejas maritales, lazos de amistad y pertenencia a grupos sociales). Además, los adultos mayores tienden a describir los síntomas depresivos en términos de la soledad, y esta clasificación errónea a menudo también ha impedido la investigación sobre la soledad. Aunque la soledad generalmente se incluye como un síntoma en algunas medidas de depresión basadas en cuestionarios, se considera una construcción psicológica separada y no está incluida en el Manual Diagnóstico y Estadístico estándar de Trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV). Es importante destacar que muy pocos estudios han tenido en cuenta tanto el aislamiento social como los síntomas depresivos en estudios de asociaciones entre soledad y accidente cerebrovascular.

Soh Y et al. Chronic loneliness and the risk of incident stroke in middle and late adulthood: a longitudinal cohort study of U.S. older adults. EClinicalMedicine, June 24, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102639>.

Migraña

Nuevos hallazgos en el mecanismo nociceptivo de la Migraña

Se cree que el dolor de la migraña es el resultado de la activación de los receptores del dolor (nociceptores) después de la depresión cortical diseminada (CSD) que se asocia con la fase de aura de la migraña. Estudios anteriores han demostrado que los eventos preclínicos de CSD liberan pequeñas moléculas a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) que activan y sensibilizan las fibras aferentes del trigémino dentro de las meninges. Sin embargo, se pensaba que los ganglios del trigémino residen "fuera" de la barrera hematoencefálica y, por tanto, no están expuestos directamente al LCR. Rasmussen et al. muestran en un modelo de migraña en ratones que después de la CSD, el LCR subaracnoideo transporta señales desde la corteza directamente a los cuerpos celulares de los ganglios del trigémino, donde activan los nociceptores a través de una vía que evita las aferencias meníngeas del trigémino. La demostración de que los ganglios del trigémino se encuentran dentro de la barrera hematoencefálica y la identificación de las señales que conectan el aura y el dolor de cabeza pueden proporcionar un nuevo camino para prevenir y tratar la migraña.

La fisiopatología de la migraña aún no se ha dilucidado por completo. Se ha planteado la hipótesis de que la depresión de extensión cortical (CSD), una ola de supresión de la actividad cerebral, desempeña un papel principal en el desencadenamiento del dolor de cabeza. Sin embargo, el mecanismo sigue siendo difícil de alcanzar. **Kaag Rasmussen et al.** utilizaron modelos de roedores para demostrar que la CSD podría inducir alteraciones en el proteoma del líquido cefalorraquídeo, con una mayor expresión de proteínas capaces de activar el nervio trigémino. Estas proteínas podrían alcanzar y activar el nervio trigémino, provocando así dolor de cabeza, a través de una zona previamente no reconocida del ganglio trigémino que carece de vaina epineural. Estos resultados identifican una ruta de comunicación entre los sistemas nerviosos central y periférico que está potencialmente implicada en el desencadenamiento de la migraña.

Los pacientes con migraña clásica experimentan aura, que son déficits neurológicos transitorios asociados con una depresión cortical diseminada (CSD), que precede a los ataques de dolor de cabeza. Actualmente no se comprende cómo un evento patológico en la corteza puede afectar a las neuronas sensoriales periféricas. En este estudio, Rasmussen y colegas demuestran que el líquido cefalorraquídeo (LCR) fluye hacia el ganglio trigémino, estableciendo señales no sinápticas entre el cerebro y las células del trigémino. Después de la CSD, aproximadamente 11% del proteoma del LCR se altera, con una regulación positiva de proteínas que activan directamente los receptores en el ganglio del trigémino. El LCR recolectado de animales expuestos a CSD activa las neuronas del trigémino en ratones no expuestos, en parte mediante el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) transmitido por el LCR. Los autores identificaron una vía de comunicación entre el sistema nervioso central y periférico que podría explicar la relación entre el aura migrañosa y el dolor de cabeza.

Russo AF, Iliff JJ. A new path to migraine. Cerebrospinal fluid influx directly activates trigeminal neurons in a migraine model. Science, 2024; Vol 385, Issue 6704, pp. 28-29. DOI: 10.1126/science.adq3498.

Rasmussen MK et al. Trigeminal ganglion neurons are directly activated by influx of CSF solutes in a migraine model. Science 2024; Vol 385, Issue 6704, pp. 80-86. DOI: 10.1126/science.adl0544

Epilepsia

Inteligencia artificial en epilepsia

La inteligencia artificial (IA) está transformando rápidamente la atención sanitaria y sus aplicaciones en la epilepsia han aumentado exponencialmente durante la última década. La integración de la IA en el tratamiento de la epilepsia promete revolucionar el diagnóstico y el tratamiento de este complejo trastorno. Sin embargo, la traducción de la IA a la práctica clínica de neurología aún no ha tenido éxito, lo que enfatiza la necesidad de considerar los avances hasta la fecha y evaluar los desafíos y limitaciones de la IA. **Alfredo Lucas, Andrew Revell y Kathryn A. Davis** proporcionan una descripción general de las aplicaciones de IA que se han desarrollado en la epilepsia utilizando una variedad de modalidades de datos: neuroimagen, electroencefalografía, registros médicos electrónicos, dispositivos médicos e integración de datos multimodales. Para cada uno, consideran aplicaciones potenciales, incluida la detección y predicción de convulsiones, la lateralización de las convulsiones, la localización de la zona de inicio de las convulsiones y la evaluación de intervenciones quirúrgicas o de neuroestimulación, y revisan el rendimiento de las herramientas de inteligencia artificial desarrolladas hasta la fecha. También discuten consideraciones metodológicas y desafíos que deben abordarse para integrar con éxito la IA en la práctica clínica.

La inteligencia artificial (IA) tiene el potencial de maximizar el valor de los datos recopilados durante el tratamiento de la epilepsia, incluidos datos de neuroimagen y electroencefalografía, registros médicos electrónicos y datos de dispositivos médicos. El aprendizaje automático dominó las primeras aplicaciones de la IA en la epilepsia, pero los enfoques de aprendizaje profundo se han vuelto cada vez más populares. A pesar del desarrollo de muchas herramientas de IA con potencial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, pocas se han implementado en la práctica clínica. Los esfuerzos de colaboración, incluido el intercambio de datos y experiencia, entre investigadores y médicos son esenciales para aprovechar todo el potencial de la IA en el tratamiento de la epilepsia. Las consideraciones metodológicas y éticas son fundamentales para integrar la IA en el tratamiento rutinario de la epilepsia. Los avances futuros en IA requieren ensayos clínicos sólidos y marcos éticos para garantizar la eficacia y la seguridad del paciente en el tratamiento de la epilepsia.

Lucas, A., Revell, A. & Davis, K.A. Artificial intelligence in epilepsy — applications and pathways to the clinic. Nat Rev Neurol 20, 319–336 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00965-9>

Trastornos del Neurodesarrollo

Diferentes visiones del Autismo

En mayo, *Science*, *Science Advances* y *Science Translational Medicine* publicaron un extenso conjunto de artículos del Consorcio PsychENCODE, una colaboración multiinstitucional cuyo objetivo es estudiar la genética de los trastornos neuropsiquiátricos como el trastorno bipolar, el trastorno del espectro autista y la esquizofrenia. Los artículos, denominados colectivamente PsychENCODE2, aplican avances en tecnologías unicelulares y multiómicas al tejido cerebral postmortem para dilucidar factores que pueden ayudar a explicar y desarrollar tratamientos para afecciones neuropsiquiátricas. Es de esperar que los nuevos conocimientos obtenidos a partir de estos considerables datos inspiren nuevas formas en las que la comunidad clínica pueda encontrar puntos en común con los investigadores, algo que no siempre está garantizado en el polémico campo de la salud mental.

En el autismo, quizás más que en cualquier otra condición similar, existe una gran tensión entre los investigadores centrados en los mecanismos y tratamientos potenciales del autismo como enfermedad y la comunidad de neurodiversidad que ve el autismo como una diferencia que debe adaptarse, no una enfermedad que debe curarse. Es poco probable que muchos de los partidarios más apasionados de cualquiera de los modelos superen sus desacuerdos en el corto plazo. La comunidad de la neurodiversidad, que cree que es un hecho biológico que las personas experimentan e interactúan con el mundo que les rodea de muchas maneras diferentes, considera que un modelo de enfermedad es una falta de respeto hacia la humanidad de los individuos autistas, mientras que la comunidad del modelo médico está motivada por un deseo: poner fin al sufrimiento de los pacientes autistas, especialmente aquellos que requieren apoyo de por vida, y sus familias.

Quizás lo más notable es que el desarrollo continuo de una explicación biológica sólida para el autismo ayuda a disipar nociones tempranas, propagadas de manera prominente por el psiquiatra Leo Kanner en la década de 1940, de que el autismo era el resultado de una crianza tóxica, no una diferencia biológica, y que el autismo era una categoría estrecha que se aplica sólo a personas con discapacidad considerable. Kanner también afirmó haber sido el primero en describir el autismo en lugar del médico Hans Asperger, quien tenía una visión más amplia del autismo similar a la idea del espectro autista que consideramos hoy. Sin embargo, Asperger remitió a los pacientes a programas de eugenesia nazis, lo que explica en parte por qué el síndrome de Asperger ya no se utiliza como término de diagnóstico para los individuos autistas. Dado este tenso contexto, no es de extrañar que siempre haya habido tensión en el campo. **Laura Klinger**, directora ejecutiva del programa TEACCH de la Universidad de Carolina del Norte, que se basa en el enfoque de la neurodiversidad, está de acuerdo en que establecer las bases biológicas del autismo no debería generar controversia.

Para complicar las cosas, la colocación en el espectro del autismo suele ir acompañada de otras afecciones, como ansiedad, depresión, epilepsia y problemas gastrointestinales. Klinger y el neurocientífico **Simon Baron-Cohen**, que dirige el Centro de Investigación del Autismo de la Universidad de Cambridge, dijeron que aunque las personas autistas pueden rechazar la idea de que existen biomarcadores para el autismo, rechazando la noción de que es una enfermedad que debería ser tratada, sería bienvenida una mayor comprensión de las condiciones coexistentes. Un estudio de PsychENCODE2 sugiere que más investigaciones pueden conducir a la capacidad de categorizar el autismo en subtipos que ocurren junto con estos otros diagnósticos. La propia investigación de

Klinger se centra en la terapia para la ansiedad, la depresión y el deterioro cognitivo en adultos autistas.

Queda más trabajo por delante para comprender mejor los detalles biológicos de las enfermedades mentales. Al mismo tiempo, se espera que la aceptación y el apoyo a las personas con problemas de salud mental y discapacidades del desarrollo neurológico sigan creciendo. Persistirá la tensión entre cómo responder a estas dos tendencias, pero la comunidad científica puede trabajar para encontrar formas en que ambas se refuercen mutuamente.

Thorp HH. Bridging two views of autism. Science 2024; Vol 384, Issue 6699, p. 939. DOI: 10.1126/science.adq6625.

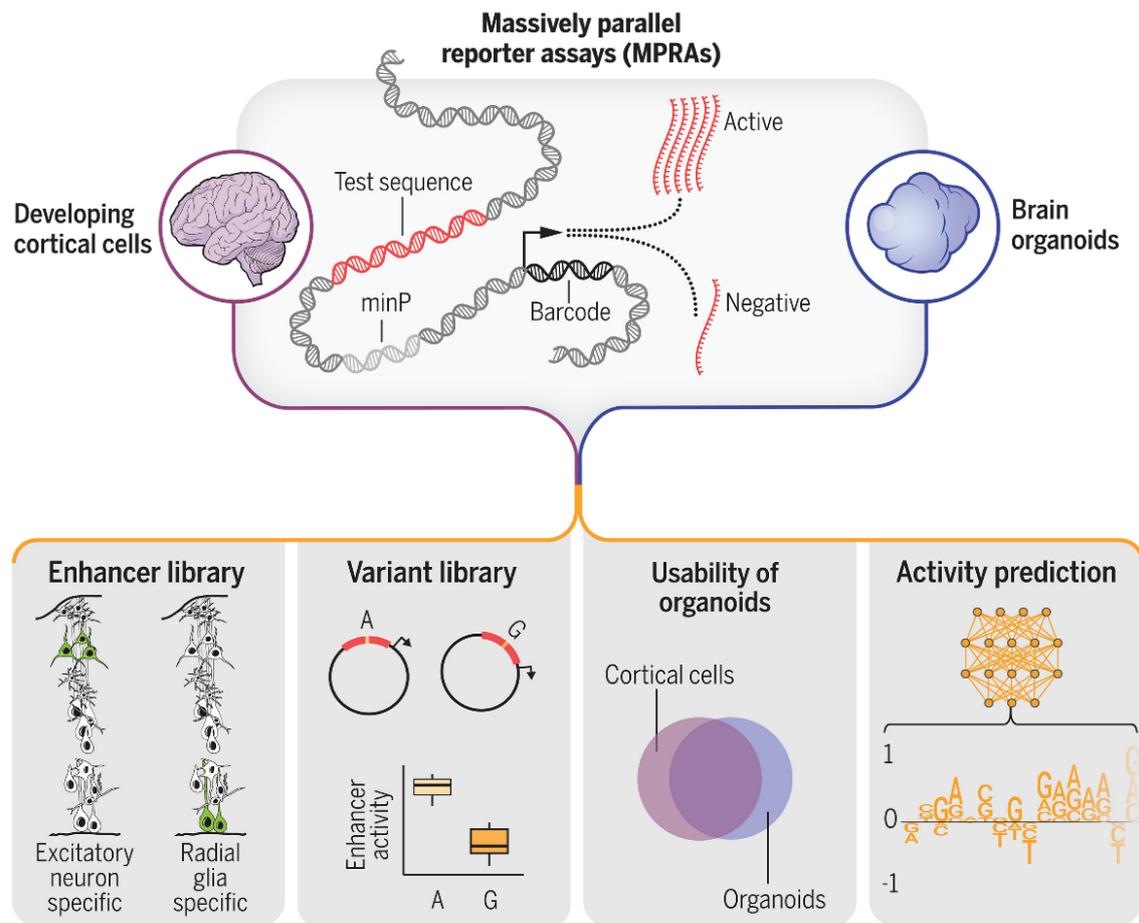
Elementos reguladores del desarrollo cerebral

Los elementos reguladores genéticos desempeñan un papel importante en el desarrollo del cerebro humano y la etiología de la enfermedad. Se han identificado numerosos elementos reguladores de genes potenciales y variantes genéticas relacionadas con enfermedades en el cerebro en desarrollo mediante experimentos y predicciones computacionales. Sin embargo, caracterizar funcionalmente estos elementos y estudiar cómo las variantes de nucleótidos del ADN dentro de ellos conducen a enfermedades es un desafío como resultado de su actividad específica del tipo de célula, nuestra comprensión limitada de cómo los cambios de nucleótidos afectan la regulación genética y las limitaciones de los ensayos funcionales de alto rendimiento. Los ensayos basados en lentivirus (lentiMPRA) pueden superar estas limitaciones, brindando la capacidad de probar miles de secuencias y variantes para determinar su actividad reguladora en células difíciles de transfectar, como neuronas y organoides cerebrales. Con esta gran cantidad de datos cuantitativos sobre la actividad, es posible entrenar modelos de aprendizaje automático para predecir elementos reguladores funcionales y específicos del tipo de célula y realizar experimentos *in silico* masivos que identifiquen variantes de nucleótidos que alteran la actividad potenciadora.

Chengyu Deng y colegas del *Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences, University of California*, y del *Institute for Human Genetics, University of California*, en San Francisco, combinaron lentiMPRA y aprendizaje profundo para evaluar más de 100 000 elementos reguladores candidatos y variantes en células corticales y organoides cerebrales humanos en mitad de la gestación. Estos incluyen secuencias con cromatina accesible en tipos de células específicas del cerebro en desarrollo y variantes asociadas a trastornos psiquiátricos. La comparación de resultados en células primarias y organoides cerebrales permitió evaluar si los organoides pueden utilizarse eficazmente como modelo *in vitro* para estudios MPRA. El entrenamiento de un modelo de red neuronal de secuencia a actividad con datos de lentiMPRA permitió aprender la gramática regulatoria codificada en los resultados experimentales, lo que permitió predecir los efectos de los cambios de nucleótidos en la función potenciadora.

Utilizando lentiMPRA, los autores identificaron 46 802 secuencias que exhibían actividad potenciadora. Además, encontraron 164 variantes asociadas con trastornos psiquiátricos que muestran una actividad potenciadora diferencial entre alelos en células corticales humanas. Además, los experimentos con lentiMPRA que probaron las mismas secuencias en organoides cerebrales mostraron una actividad muy consistente entre ambos contextos, con algunas diferencias atribuibles a distintos entornos celulares. Entrenaron un modelo de aprendizaje profundo que predice la actividad de lentiMPRA con una precisión de última generación. La aplicación de una técnica de inteligencia artificial explicable llamada mutagénesis *in silico* al modelo permitió aprender los determinantes de secuencia de la actividad reguladora en el desarrollo del cerebro humano, categorizar los factores de transcripción como represores *versus* activadores en este contexto y predecir cambios de nucleótidos con grandes efectos sobre la actividad reguladora.

Los autores generaron un catálogo a gran escala de secuencias que son elementos reguladores de genes activos en células corticales humanas y organoides cerebrales en la mitad de la gestación que podrían tener funciones importantes en el desarrollo del cerebro humano. La caracterización de variantes reguladoras en regiones asociadas con trastornos psiquiátricos identificó 164 variantes que alteran la actividad reguladora de los genes, lo que proporciona información sobre cómo las variantes reguladoras de los genes podrían conducir a efectos fenotípicos. Además, demostraron el potencial de los organoides cerebrales como modelo viable para estudiar la regulación genética durante el desarrollo temprano del cerebro. La alta precisión de este modelo de secuencia a actividad permitió predecir los efectos regulatorios de numerosas variantes adicionales no probadas en ensayos, incluidos sitios que no varían comúnmente entre individuos sanos. Este trabajo aumenta nuestra comprensión del código regulatorio durante el desarrollo del cerebro humano y genera herramientas que pueden predecir cómo los cambios de nucleótidos perturban los elementos regulatorios.



Caracterización y predicción masivamente paralela de la actividad reguladora de genes en el cerebro en desarrollo. Deng et al realizaron lentiMPRA para probar el potencial regulador de 102 767 secuencias en células corticales primarias y organoides cerebrales. Este conjunto de datos permitió el desarrollo de modelos computacionales que predicen la actividad regulatoria a partir de la secuencia.

Deng C et al. Massively parallel characterization of regulatory elements in the developing human cortex. *Science* 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: [10.1126/science.adh0559](https://doi.org/10.1126/science.adh0559)

Atlas genómico del desarrollo cerebral y vulnerabilidad neuropsiquiátrica

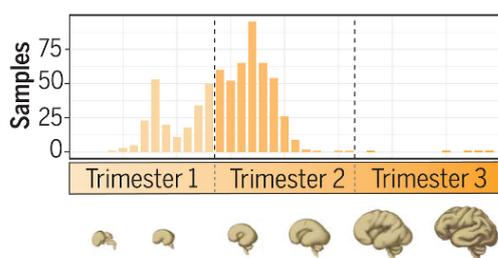
Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han identificado miles de *loci* asociados con trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo, pero nuestra falta de comprensión de los genes diana y los mecanismos biológicos subyacentes a estas asociaciones sigue siendo un desafío importante. Las señales GWAS para muchos trastornos neuropsiquiátricos, incluido el trastorno del espectro autista, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, están particularmente enriquecidas en elementos reguladores de genes activos durante el desarrollo del cerebro humano. Sin embargo, la falta de un atlas regulador de genes ancestralmente diverso y unificado a escala poblacional del desarrollo del cerebro humano ha sido un obstáculo importante para la evaluación funcional de los *loci* superiores y los análisis integrativos posteriores a GWAS.

Para abordar esta brecha crítica en el conocimiento, **Cindy Wen y colegas** del *Interdepartmental Program in Bioinformatics*, del *Department of Psychiatry* y del *Department of Human Genetics*, en la *David Geffen School of Medicine* de la *University of California*, en Los Ángeles, han procesado de manera uniforme y caracterizado sistemáticamente genes, isoformas y *loci* de rasgos cuantitativos de empalme (denominados en conjunto xQTL) en el cerebro humano en desarrollo en 672 muestras únicas de 4 a 39 semanas posteriores a la concepción que abarcan Europa, África y Ascendencia americana y latina/americana mixta. Con este atlas ampliado, buscaban localizar específicamente el momento y las características moleculares que median la mayor proporción de la heredabilidad neuropsiquiátrica de GWAS, priorizar los genes de riesgo candidatos y los mecanismos para los *loci* superiores, y comparar con resultados análogos utilizando paneles de referencia genómica funcional del cerebro adulto más grandes.

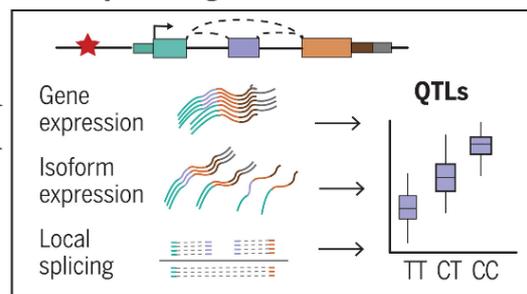
En total, identificaron 15 752 genes que albergan un gen, una isoforma y/o un empalme cis-xQTL, incluidos 49 genes asociados con cuatro grandes inversiones recurrentes. Se observaron tamaños de efectos altamente concordantes en todas las poblaciones, y este panel de referencia diverso mejoró la resolución para mapear con precisión las variantes regulatorias causales subyacentes candidatas. Se encontró que un número sustancialmente mayor de genes albergaban QTL en el primer trimestre del desarrollo del cerebro *versus* el segundo, con una caída notable en la expresión genética y la heredabilidad del empalme observada de 10 a 18 semanas, coincidiendo con un período de heterogeneidad celular en rápido aumento en el cerebro en desarrollo. La regulación a nivel de isoformas, particularmente en el segundo trimestre, medió una mayor proporción de heredabilidad en múltiples GWAS psiquiátricos en comparación con la regulación de la expresión génica. A través de estudios de colocalización y asociación de todo el transcriptoma, priorizaron los mecanismos biológicos para ~60% de los *loci* GWAS en cinco trastornos neuropsiquiátricos, con >2 veces más colocalizaciones observadas en comparación con paneles de referencia genómica funcional del cerebro adulto más grandes. Observaron convergencia entre asociaciones de variantes comunes y raras, incluido un evento de empalme críptico en el gen de riesgo de esquizofrenia de alta confianza SP4. Finalmente, construyeron un conjunto completo de redes de coexpresión de isoformas y genes regulados por el desarrollo que albergan enriquecimientos genéticos y especificidad de tipo celular únicos. Aprovechando esta especificidad de tipo celular, identificaron > 8000 QTL de interacción de módulo, muchos de los cuales exhibieron colocalizaciones GWAS adicionales. En general, los GWAS neuropsiquiátricos y las señales variantes raras se localizaron con más fuerza dentro de los módulos excitadores e interneuronales en maduración en comparación con aquellos enriquecidos con tipos de células progenitoras neurales. Los resultados se pueden visualizar en devbrainhub.gandallab.org.

Los autores han generado un recurso interpoblacional a gran escala de regulación de genes, isoformas y empalmes en el cerebro humano en desarrollo, proporcionando conocimientos mecanicistas integrales informados sobre el desarrollo y el tipo de célula sobre los fundamentos genéticos de trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo complejos.

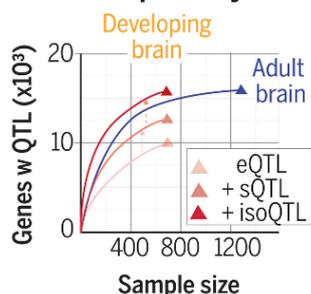
Developing human neocortex



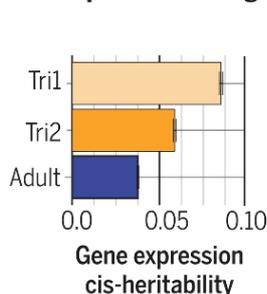
Transcriptome regulation



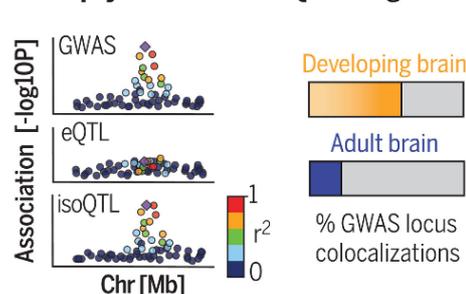
Molecular specificity



Developmental timing



Neuropsychiatric GWAS-QTL integration



Un atlas regulador completo del transcriptoma de la neocorteza humana en desarrollo.

La secuenciación de ARN y los genotipos de polimorfismo de un solo nucleótido se integraron uniformemente dentro de un conjunto diverso de 672 muestras de la neocorteza humana en desarrollo. La regulación genética se evaluó sistemáticamente en todo el gen, la expresión de isoformas y los niveles de empalme local, lo que arrojó 15.752 genes que albergan un xQTL significativo. La regulación genética fue muy dinámica, observándose una caída sustancial en la heredabilidad de la expresión genética a lo largo del desarrollo. Los análisis integradores con GWAS neuropsiquiátricos descubrieron cientos de genes y mecanismos de riesgo candidatos, proporcionando información sobre la especificidad celular, molecular y del desarrollo que subyace a la variación genética asociada a la enfermedad.

Wen C et al. Cross-ancestry atlas of gene, isoform, and splicing regulation in the developing human brain. *Science* 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: [10.1126/science.adh0829](https://doi.org/10.1126/science.adh0829)

Transcriptómica del Lóbulo Prefrontal Humano

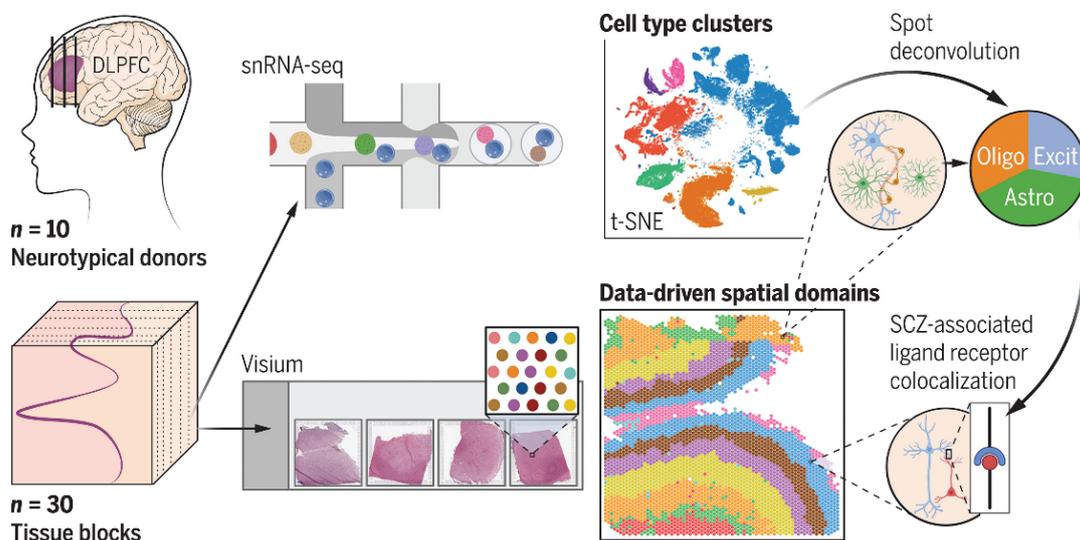
Las capas corticales de la neocorteza humana se definían clásicamente mediante la distinción histológica de tipos de células según su tamaño, forma y densidad. Sin embargo, las tecnologías transcriptómicas emergentes unicelulares y resueltas espacialmente han facilitado la identificación de poblaciones celulares definidas molecularmente y dominios espaciales que van más allá de las definiciones clásicas de tipos celulares y los límites citoarquitectónicos.

Dada la estrecha relación entre la estructura y la función del cerebro, asignar la expresión genética a distintas subdivisiones anatómicas y poblaciones de células dentro del cerebro humano mejora nuestra comprensión de estas regiones altamente especializadas y cómo contribuyen a los trastornos cerebrales. **Louise A. Huuki-Myers y colegas** del *Lieber Institute for Brain Development*, del *Johns Hopkins Medical Campus*, en Baltimore, Maryland, crearon un mapa neuroanatómico molecular basado en datos de la corteza prefrontal dorsolateral humana (DLPFC) con resolución celular utilizando enfoques transcriptómicos no supervisados para identificar dominios espaciales asociados con trastornos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo.

Generaron datos transcriptómicos espaciales y unicelulares complementarios de 10 donantes de control neurotípicos adultos a lo largo del eje anteroposterior del DLPFC. La agrupación espacial no supervisada reveló dominios espaciales basados en datos de alta resolución con firmas moleculares distintas, incluidas subcapas corticales profundas y una capa de meninges enriquecida con vasculatura. La agrupación de tipos de células de los datos de secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq) reveló 29 poblaciones distintas en siete amplios tipos de células neuronales y gliales, incluidas 15 subpoblaciones excitadoras. Para agregar resolución celular al atlas molecular

basado en datos, adoptaron dos enfoques complementarios para integrar datos de transcriptómica espacial y unicelular. Primero, utilizaron un marco de registro espacial previamente desarrollado para mapear los datos de snRNA-seq emparejados a dominios espaciales específicos no supervisados, proporcionando identidades laminares basadas en la anatomía a subpoblaciones de neuronas excitadoras. En segundo lugar, utilizaron tres herramientas de deconvolución a nivel puntual existentes para predecir computacionalmente la composición del tipo de célula de los dominios espaciales sobre la base de los datos de referencia snRNA-seq emparejados. Estas herramientas se compararon rigurosamente con un conjunto de datos de referencia recientemente generado adquirido con el ensayo *Visium Spatial Proteogenomics*, que permitió etiquetar y cuantificar cuatro tipos amplios de células en el DLPFC sobre la base de la expresión de marcadores de proteínas, incluidas neuronas, oligodendrocitos y astrocitos y microglía. Utilizando estos enfoques, identificaron la proporción de tipos de células en cada dominio espacial y demostraron que estas proporciones eran consistentes entre los individuos y el eje anteroposterior del DLPFC. Demostraron la relevancia clínica del atlas molecular altamente integrado utilizando análisis de comunicación célula-célula para mapear espacialmente las interacciones ligando-receptor específicas del tipo de célula asociadas con el riesgo genético de esquizofrenia (SCZ). Por ejemplo, asignaron la interacción entre el ligando de efrina EFNA5 y el receptor de efrina EPHA5 a subtipos de neuronas excitadoras de capa profunda y dominios espaciales. Para aprovechar los ricos datos unicelulares generados por los estudios complementarios del Consorcio PsychENCODE, registraron espacialmente ocho conjuntos de datos snRNA-seq de DLPFC recopilados en todo el consorcio en el contexto de diferentes trastornos neuropsiquiátricos y demostraron una convergencia de tipos de células excitadoras, inhibitoras y no neuronales en dominios espaciales relevantes. Utilizando el Consorcio PsychENCODE y otros conjuntos de genes disponibles públicamente, demostraron aún más la relevancia clínica del atlas molecular basado en datos al mapear el enriquecimiento de tipos de células y genes asociados con trastornos neuropsiquiátricos, incluido el trastorno del espectro autista, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno depresivo mayor.

Este estudio identificó dominios espaciales de alta resolución basados en datos en el DLPFC humano, proporcionando un contexto anatómico para los cambios en la expresión génica específicos del tipo de célula asociados con trastornos del desarrollo neurológico y enfermedades psiquiátricas. Proporcionaron una hoja de ruta para la implementación y validación biológica de enfoques de agrupación espacial no supervisada en otras regiones del cerebro humano.



Anatomía molecular basada en datos del DLPFC humano. Se generaron datos integrados de transcriptómica espacial y de un solo núcleo a través del eje anteroposterior del DLPFC humano a partir de 10 donantes de control neurotípicos para crear un atlas neuroanatómico molecular basado en datos de la neocorteza que identifica dominios espaciales. Los análisis integrados revelaron distintas composiciones de tipos celulares, interacciones entre células y colocalización de pares ligando-receptor relacionados con el riesgo genético de esquizofrenia. t-SNE, incrustación de vecinos estocásticos distribuidos en t. [Creado con BioRender.com.]

Huuki-Myers LA et al. A data-driven single-cell and spatial transcriptomic map of the human prefrontal cortex. *Science* 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: [10.1126/science.adh1938](https://doi.org/10.1126/science.adh1938).

Huellas de Autismo en Genómica Unicelular

Históricamente, los trastornos psiquiátricos se han distinguido de los trastornos neurológicos por la ausencia de la patología histológica asociada observada en las afecciones neurológicas. Pero, durante los últimos 15 años, los perfiles epigenéticos y transcripcionales de muestras de cerebro *post mortem* de múltiples afecciones psiquiátricas, incluido el trastorno del espectro autista (TEA), han revelado sólidas diferencias moleculares subyacentes. En el TEA, esto refleja una regulación positiva de los genes de señalización inmune, una regulación negativa de los marcadores neuronales y genes sinápticos, y un embotamiento de las firmas de expresión genética de la identidad regional cortical. Sigue siendo un misterio cómo una condición genéticamente compleja como el TEA converge en alteraciones transcripcionales compartidas. Esta brecha se ve amplificada aún más por la falta de conocimientos biológicos sobre las diferencias en las vías laminares y específicas del tipo de célula afectadas en el TEA y los mecanismos reguladores de genes subyacentes.

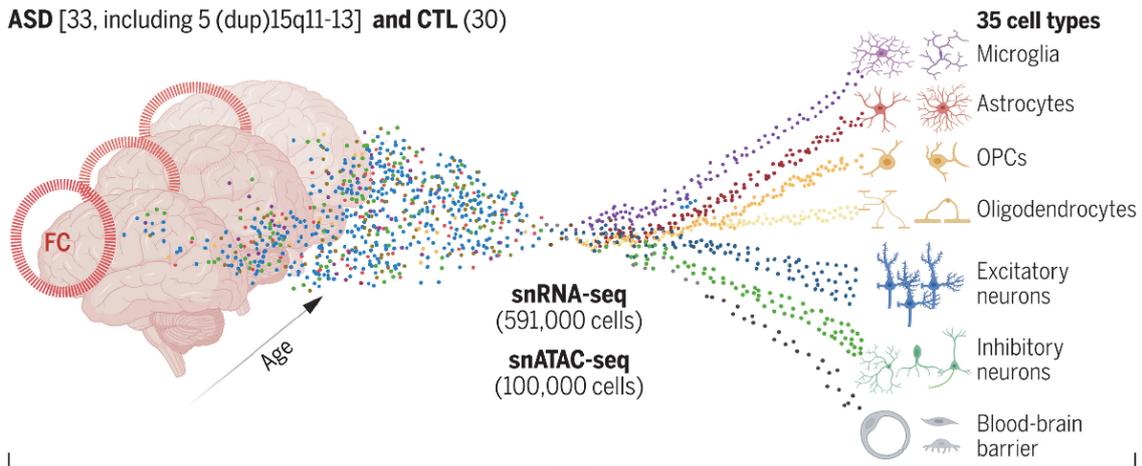
Brie Wamsley y colegas del *Program in Neurobehavioral Genetics and Center for Autism Research and Treatment, Semel Institute, David Geffen School of Medicine, University of California*, en Los Ángeles, razonaron que un perfil molecular profundo a nivel unicelular ayudaría a comprender nuestra comprensión de los cambios en los tipos y circuitos de células corticales y, cuando se integra con factores de riesgo genéticos, permitiría la identificación de posibles impulsores de las vías alteradas en el TEA. Además, el conocimiento de estas vías a nivel celular informaría del desarrollo terapéutico impulsado mecánicamente.

Los autores realizaron una secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq) y un ensayo de un solo núcleo para cromatina accesible a transposasa con secuenciación (snATAC-seq) en una gran cohorte de TEA y control (CTL), como componente central del Consorcio PsychENCODE (<https://www.psychencode.org/>), para identificar cambios específicos del tipo de célula y las redes reguladoras celulares perturbadas por factores de riesgo genéticos. Este enfoque (en promedio >10 000 células por individuo y >1860 genes por célula) permitió la identificación de los 26 tipos principales de células corticales, validados con atlas de células corticales publicados. También identificaron estados celulares, principalmente formas activadas de microglía (MG), oligodendrocitos (ODC), astrocitos (ASTRO) y células de la barrera hematoencefálica, observados predominantemente en los TEA. Los cambios en la composición celular en el TEA fueron sutiles e implicaron aumentos en los estados de microglía y astrocitos activados, que rara vez se observan en los controles.

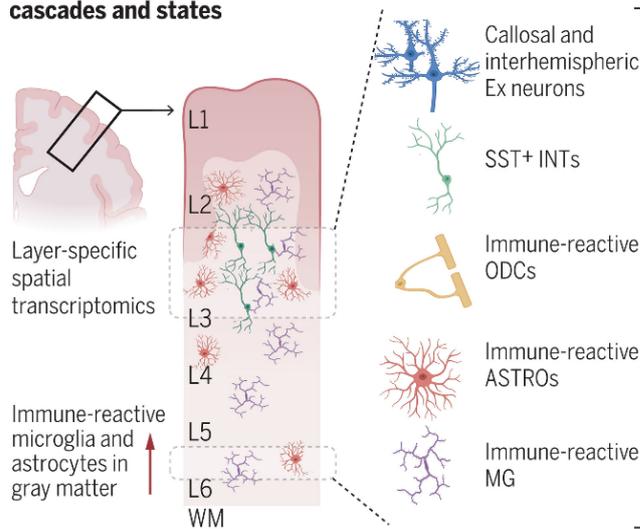
En contraste con los cambios menores en la composición celular, los cambios observados en la expresión genética en el TEA fueron sustanciales: 2166 genes regulados negativamente y 1319 regulados positivamente en 35 tipos de células, la mayoría de los cuales eran específicos del tipo de célula. Mediante la integración de snRNA-seq, snATAC-seq y transcriptómica espacial, identificaron redes reguladoras que impulsan cambios transcripcionales específicos del tipo de célula y su ubicación dentro de las láminas corticales. Estos análisis demuestran la concentración de interneuronas de microglía activadas, astrocitos y somatostatina (SST) en láminas corticales superficiales, junto con una profunda regulación negativa de la expresión de genes sinápticos y una regulación positiva de las vías proinflamatorias y de respuesta al estrés en las neuronas de proyección inter e intrahemisféricas. Una gran proporción de estos cambios podría atribuirse a impulsores transcripcionales específicos, y tanto los impulsores como sus objetivos estaban enriquecidos en genes que albergaban un riesgo genético común y poco común de TEA.

Estos análisis perfeccionan nuestro conocimiento sobre las alteraciones celulares y de circuitos en el cerebro en el TEA. Al identificar y validar controladores transcripcionales enriquecidos en variantes de riesgo genético raras y comunes, se ha descubierto un vínculo entre la susceptibilidad genética al autismo y los circuitos y vías moleculares y celulares, proporcionando una hoja de ruta para comprender las interacciones celulares y el desarrollo terapéutico en el TEA.

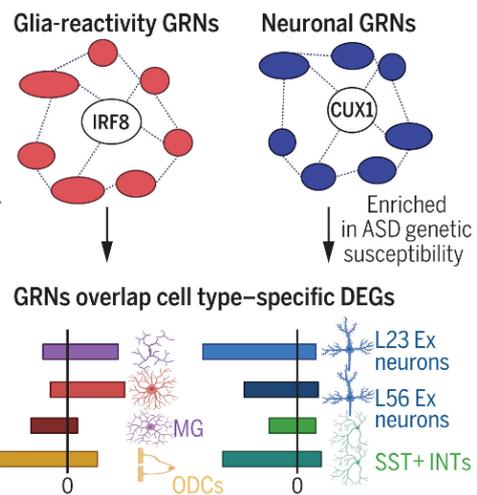
ASD [33, including 5 (dup)15q11-13] and CTL (30)



ASD cell type-specific molecular cascades and states



Gene regulatory networks underlying ASD cell type DEGs



La genómica unicelular revela cambios laminares y específicos del tipo de célula en el TEA.

Estos cambios afectan de manera destacada las neuronas excitadoras (Ex) interhemisféricas y de proyección callosa de las capas 2 y 3, las interneuronas SST superficiales y los estados gliales reactivos en la corteza frontal (FC). Al definir redes reguladoras de genes (GRN; rojo, regulado hacia arriba; azul, regulado hacia abajo) e integrarlas con variantes de riesgo genético de TEA, discernimos candidatos a impulsores de los cambios transcripcionales y la susceptibilidad genética que actúan en tipos de células específicos. OPC, células progenitoras de oligodendrocitos; INT, neuronas inhibitoras; MO, sustancia blanca; DEG, genes expresados diferencialmente. [Creado con Biorender.com]

Wamsley B et al. Molecular cascades and cell type-specific sigNatures in ASD revealed by single-cell genomics. Science 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: [10.1126/science.adh2602](https://doi.org/10.1126/science.adh2602).

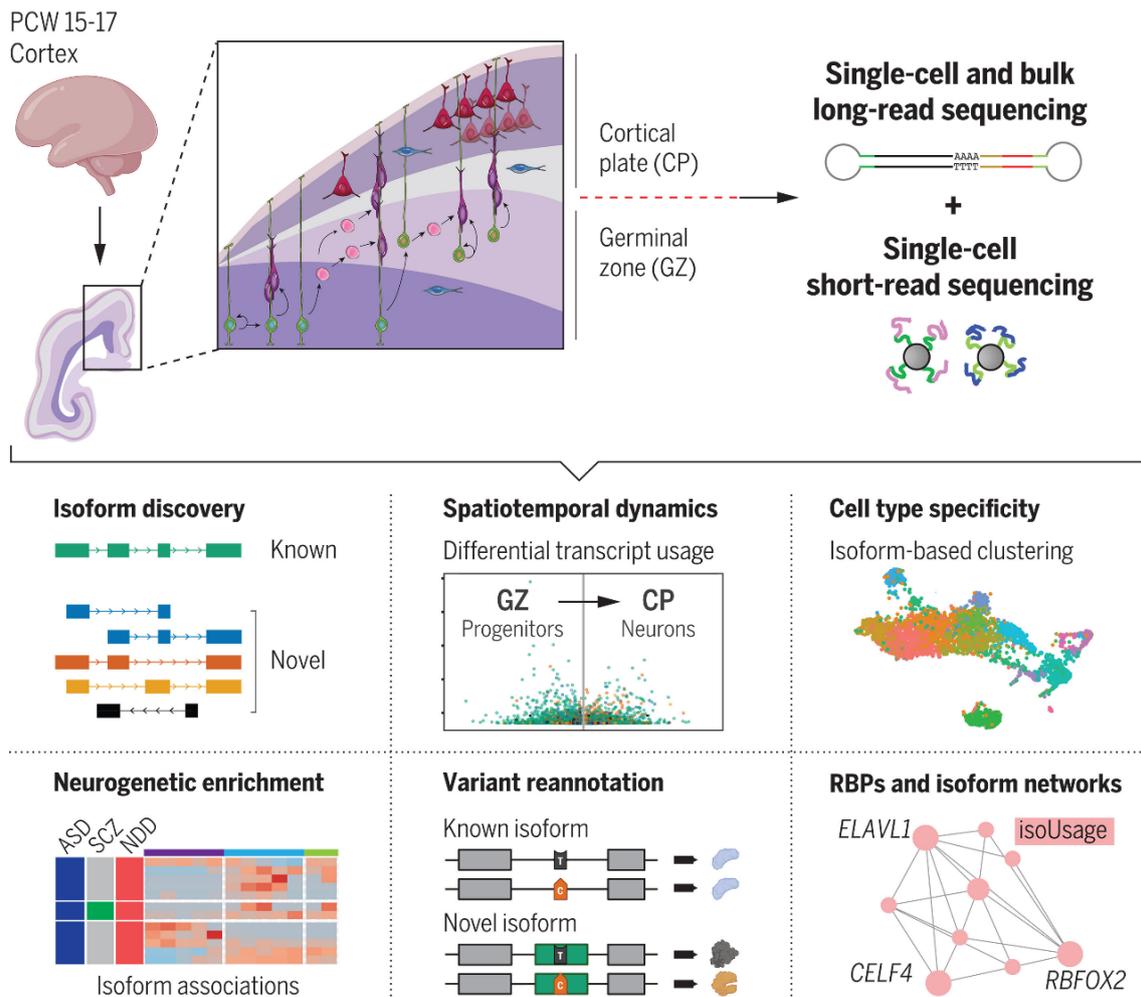
La diversidad de isoformas del desarrollo en la neocorteza humana informa sobre mecanismos de riesgo neuropsiquiátrico

El desarrollo del cerebro humano está regulado por mecanismos moleculares precisos que impulsan programas de expresión de transcripciones espaciotemporales y específicos del tipo de célula. El empalme alternativo, un mecanismo importante que aumenta la diversidad de transcripciones, es muy frecuente en el cerebro humano, influye en muchos aspectos del desarrollo del cerebro y tiene fuertes vínculos con los trastornos neuropsiquiátricos. A pesar de esto, la diversidad de isoformas de transcripción específica del tipo de célula del cerebro humano en desarrollo no se ha investigado sistemáticamente.

La secuenciación de lectura corta, la tecnología predominante para la elaboración de perfiles de transcriptomas, no es adecuada para capturar el empalme alternativo y la diversidad de isoformas. Para abordar esto, **Ashok Patowary y colegas** del *Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences*, del *Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior*, *Department of Human Genetics*, y del *Intellectual and Developmental Disabilities Research Center, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior*, de la *University of California* en Los Ángeles, utilizaron secuenciación de lectura larga de tercera generación, que permite la captura de moléculas de ARN completas, para perfilar el transcriptoma de longitud completa de las regiones de la zona germinal (GZ) y de la placa cortical (CP) de la neocorteza humana en desarrollo en resolución tisular y unicelular.

Perfilaron las regiones GZ y CP microdisecionadas de la semana posterior a la concepción (PCW) 15 a 17 del neocórtex humano en seis sujetos utilizando secuenciación de lectura larga de alta fidelidad. Identificaron 214 516 isoformas distintas, de las cuales el 72.6% eran nuevas (no anotadas previamente en Gencode v33) y > 7000 exones nuevos, expandiendo el proteoma en 92 422 proteoformas putativas. Descubrieron miles de interruptores de isoformas durante la neurogénesis cortical que se predijo que afectarían los dominios reguladores del ARN o la estructura de las proteínas e implicaban proteínas de unión a ARN (RBP) previamente no caracterizadas en la identidad celular y las enfermedades neuropsiquiátricas. A nivel unicelular, las neuronas excitadoras en etapa temprana exhibieron la mayor diversidad de isoformas, y la agrupación unicelular centrada en isoformas condujo a la identificación de estados celulares previamente no caracterizados. Evaluaron sistemáticamente la contribución de las características transcriptómicas y las firmas de expresión de transcripción celular y espaciotemporal localizadas en los trastornos neuropsiquiátricos. Esto reveló enriquecimientos predominantes en los patrones dinámicos de expresión y utilización de isoformas y que el número y la complejidad de las isoformas por gen eran fuertemente predictivos de la enfermedad. Aprovechando este recurso, volvieron a priorizar miles de variantes raras de riesgo *de novo* asociadas con trastornos del espectro autista (TEA), discapacidad intelectual y trastornos del desarrollo neurológico (NDD) con consecuencias potencialmente más graves y revelaron una proporción mayor de variantes de empalme crípticas de lo que se informó anteriormente.

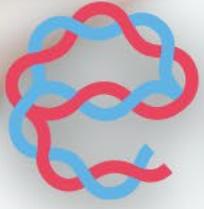
Este estudio ofrece un panorama integral de la diversidad de isoformas en la neocorteza humana durante el desarrollo. Esta extensa catalogación de isoformas y eventos de empalme arroja luz sobre los mecanismos subyacentes de los NDD y presenta una oportunidad para explorar variantes genéticas raras relacionadas con estas condiciones. Estos hallazgos también proporcionan información crucial sobre las bases moleculares de los trastornos del desarrollo cerebral y allanan el camino para intervenciones terapéuticas específicas. (<https://sciso.gandallab.org/>).



Un transcriptoma centrado en isoformas de la neocorteza humana en desarrollo informa los mecanismos de la enfermedad neuropsiquiátrica.

Este estudio proporciona una caracterización sistemática de la diversidad de isoformas de transcripción en la neocorteza humana en desarrollo en resolución tisular y unicelular utilizando Iso-Seq de lectura larga. El paréntesis que destaca de un esquema que resume la generación de datos indica los principales análisis realizados en este estudio. Se identificaron miles de isoformas con expresión regional específica (GZ o CP) y de tipo celular que se fusionan en redes impulsadas por la identidad del tipo celular y la regulación RBP. Este recurso revela contribuciones sustanciales del cambio de isoformas a la identidad celular y aclara los mecanismos de riesgo genético para los trastornos del neurodesarrollo y neuropsiquiátricos, incluida una nueva anotación de miles de variantes raras de novo con posibles implicaciones clínicas. SCZ, esquizofrenia. [Figura creada con BioRender]

Patowary A et al. Developmental isoform diversity in the human neocortex informs neuropsychiatric risk mechanisms. *Science* 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: [10.1126/science.adh7688](https://doi.org/10.1126/science.adh7688).



eurospes
health



Aging

Senescencia Celular

El envejecimiento de la población mundial ha intensificado el interés por comprender el proceso de envejecimiento y diseñar estrategias e intervenciones para prolongar una vida saludable. **João Pedro de Magalhães**, del *Genomics of Ageing and Rejuvenation Lab*, en el *Institute of Inflammation and Ageing* de la *University of Birmingham*, en Reino Unido, ofrece un excelente repaso en *Science* al fenómeno de la senescencia celular.

La senescencia celular, cuando el crecimiento de las células se detiene irreversiblemente después de un período de proliferación celular *in vitro* o en respuesta a estrés subletal o expresión de oncogenes, desempeña un papel en los fenotipos del envejecimiento y las enfermedades asociadas a la edad. Cada vez hay más pruebas que demuestran que las células senescentes también tienen funciones fisiológicas esenciales, como la supresión de tumores, el desarrollo, la cicatrización de heridas, la remodelación de tejidos, la regeneración y la vasculatura. Esto plantea preguntas importantes sobre las similitudes y diferencias entre los tipos de células senescentes y cómo funcionan en la homeostasis y la patología, y crea desafíos adicionales para abordarlas terapéuticamente.

A pesar de la importancia de la senescencia celular en la supresión tumoral y los fenotipos de envejecimiento, su definición precisa aún es objeto de debate. Además, no existe un único biomarcador de senescencia, sino varios marcadores (incluidos la detención del crecimiento, la actividad de la b-galactosidasa asociada a la senescencia, el daño del ADN asociado a los telómeros y la expresión de los inhibidores del ciclo celular p16 y p21) que se han utilizado para identificar y a veces cuantifican células senescentes tanto *in vitro* como *in vivo*. Se ha descubierto que las células senescentes secretan citocinas proinflamatorias y otros factores, una característica denominada fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que puede alterar la homeostasis del tejido y contribuir a un estado proinflamatorio. De hecho, un estudio fundamental demostró que la eliminación genética de las células senescentes, utilizando un sistema inducible que desencadena la apoptosis en las células que expresan p16, mejoró los signos de envejecimiento y extendió la vida media de los ratones entre un 24 y un 27%. Por lo tanto, el estudio y desarrollo de senolíticos (fármacos que matan selectivamente las células senescentes) ha ganado fuerza en los últimos años.

Aunque varios estudios en modelos de ratón respaldan la hipótesis de que las células senescentes pueden desencadenar o contribuir a fenotipos asociados con la edad, estudios más recientes han revelado funciones adicionales de las células senescentes en procesos no dañinos e incluso fisiológicos. De hecho, eliminar las células senescentes en ratones puede ser perjudicial para la salud, lo que destaca la importancia de estas células en la homeostasis y la fisiología de los mamíferos. Por ejemplo, las células senescentes se vuelven más frecuentes con la edad, particularmente en el hígado, y a menudo son células endoteliales vasculares. La eliminación continua o aguda de estas células senescentes en ratones rompió las barreras hemato-tejidos y provocó la acumulación de desechos macromoleculares transmitidos por la sangre, lo que provocó fibrosis perivascular en una variedad de tejidos y el posterior deterioro de la salud. Estos resultados subrayan las funciones funcionales y estructurales que desempeñan las células senescentes en los tejidos que son importantes para la salud del organismo.

Otro estudio reciente que utilizó p16 como marcador identificó en ratones jóvenes una población de fibroblastos senescentes en la membrana basal adyacente a las células madre epiteliales de los pulmones que monitorean la integridad de la barrera y responden a la inflamación del tejido para promover la regeneración epitelial. Un estudio diferente detectó senescencia en múltiples tipos de células de los pulmones de ratones neonatales y demostró que la reducción de las células senescentes, ya sea farmacológica o genéticamente (mediante la eliminación de p21), alteraba el desarrollo pulmonar. Estos hallazgos sugieren que la senescencia programada, que aparentemente no se induce como una respuesta al daño, sino que se asocia con procesos de desarrollo, es crucial para el desarrollo pulmonar en ratones. Sin embargo, la reducción de las células senescentes una vez que

se desarrollaron los pulmones en ratones de 7 días atenuó la lesión pulmonar inducida por la hiperoxia, lo que sugiere que las células senescentes también pueden limitar la reparación de los tejidos. Paradójicamente, la eliminación de las células senescentes podría exacerbar la hipertensión pulmonar en ratones, a pesar de la mayor presencia de marcadores de senescencia en los pulmones tanto de ratones como de pacientes con hipertensión. En particular, un estudio con ratones transgénicos p16 también encontró un papel para p16 y la senescencia celular en la promoción de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, lo que también se observó en células humanas, lo que sugiere que la senescencia celular puede en algunos contextos mejorar la función celular.

Los estudios de senescencia *in vivo* a menudo utilizan *senescence-ablator mice*, ratones que están diseñados genéticamente para permitir la eliminación selectiva de células senescentes, generalmente apuntando a células que expresan p16. Una consideración importante es que muchos de estos modelos de ratón utilizan diferentes construcciones para apuntar a p16. Diferentes construcciones pueden dar lugar a diferencias en la tasa y eficacia de la eliminación de células senescentes. Como tal, las disparidades técnicas podrían explicar las inconsistencias en algunos resultados y sugerir además que ciertas proporciones o tipos de células senescentes dentro de un tejido podrían ser saludables, mientras que otros tipos y cantidades de células senescentes podrían ser patológicos. También es importante señalar que, aunque p16 es el marcador más utilizado en estos experimentos, no es un marcador universal de senescencia celular y las células senescentes se pueden observar independientemente de la expresión de p16.

Aunque se ha observado senescencia celular durante el desarrollo en ratones y otros organismos, sus funciones en el desarrollo aún están por revelarse. Se han observado células senescentes y la activación de la señalización de la senescencia en placentas humanas y se regularon negativamente en placentas de embarazos con restricción del crecimiento intrauterino. Curiosamente, los ratones con deficiencia de senescencia, debido a la eliminación de genes que codifican proteínas de señalización clave asociadas a la senescencia (p16, p21 y p53), exhibieron aberraciones morfológicas en la placenta, lo que sugiere que la senescencia celular y las vías de señalización subyacentes regulan la estructura y función de la placenta. Además, las células senescentes en ratones promueven el crecimiento del cabello y los grupos de células senescentes parecen mejorar la actividad de las células madre adyacentes para estimular la renovación del tejido. Por lo tanto, la senescencia programada independiente del daño cumple varias funciones durante el desarrollo de diferentes tejidos de mamíferos, y las funciones precisas de estas células senescentes requieren más investigación.

El papel de la senescencia en la cicatrización y reparación de heridas se reconoce desde hace varios años y se ha sugerido que las células senescentes, probablemente mediante SASP, reclutan células inmunitarias para promover la reparación de tejidos. Sin embargo, está surgiendo una imagen más amplia sobre el papel de la senescencia celular en la regeneración y reparación de tejidos en diferentes animales. En un cnidario invertebrado (*Hydractinia symbiolongicarpus*), las células senescentes pueden inducir la reprogramación de células somáticas vecinas en células madre, impulsando la regeneración de todo el cuerpo. La inhibición genética o farmacológica de la senescencia celular impidió la reprogramación y la regeneración, lo que sugiere que las células senescentes envían señales a las células cercanas en un sitio de lesión para que se preparen para la regeneración. De manera similar, en los tritones (*Notophthalmus viridescens*), la senescencia celular mejora la regeneración de las extremidades, particularmente al promover la desdiferenciación muscular y generar células progenitoras regenerativas. En el pez cebra, las células senescentes aparecen después de la amputación de las aletas y su eliminación farmacológica perjudica la regeneración del tejido. Aunque la relevancia de estas observaciones para los mamíferos no está clara, varios estudios en ratones también han demostrado que las células senescentes son importantes para la regeneración de tejidos. Por ejemplo, la senescencia de las células estrelladas hepáticas se induce después de una lesión hepática, y la ablación farmacológica o genética de estas células senescentes perjudica la regeneración del hígado.

La senescencia celular es un proceso adaptativo. Las células senescentes no son células envejecidas ni disfuncionales, son células funcionales que son importantes para varios procesos fisiológicos. Lamentablemente, la palabra “senescencia” implica un papel perjudicial o no funcional que ya no es exacto. Aunque la falta de marcadores universales de senescencia y de una definición clara de senescencia celular plantea desafíos, es incuestionable que las células que exhiben marcadores asociados a la senescencia desempeñan funciones cruciales en diversas funciones fisiológicas normales y en el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos. Aunque el daño y el estrés pueden inducir la senescencia celular, tal vez para reclutar células inmunes a través del SASP y promover la reparación y remodelación de los tejidos, la senescencia celular también puede surgir independientemente del daño o lesión molecular, por ejemplo, durante el desarrollo. Además, la senescencia inducida por una lesión puede fomentar la regeneración y la curación de heridas, y el grado de participación de las células senescentes en la regeneración de diferentes tejidos es una vía interesante para futuras investigaciones. Aunque muchos estudios han sugerido un papel de las células senescentes en el envejecimiento, los hallazgos recientes que demuestran funciones fisiológicas normales de las células senescentes revelan una imagen más complicada del papel potencial de la senescencia celular en el envejecimiento de los mamíferos.

Se deben reconocer algunas limitaciones. Se ha demostrado que un número creciente de intervenciones farmacológicas, concretamente los senolíticos, tienen beneficios para la salud en ratones de edad avanzada. Pero estos fármacos tienen efectos no deseados y, por tanto, las manipulaciones genéticas podrían ofrecer una forma más precisa de probar el papel de las células senescentes en la salud, el envejecimiento y la enfermedad. No obstante, varios estudios en ratones han utilizado métodos tanto genéticos como farmacológicos para atacar las células senescentes y han demostrado que su eliminación puede alterar la fisiología normal, como el desarrollo de órganos y la regeneración de tejidos.

Evidencias recientes obtenidas con ratones y otros organismos modelo han revelado que la senescencia celular es importante durante el desarrollo de varios tejidos y órganos, la regeneración de tejidos en varios animales, la inflamación y la cicatrización de heridas, la supresión de tumores, la secreción de insulina en las células beta pancreáticas y tiene funciones estructurales en el sistema vascular y la placenta. Pueden existir diferentes tipos de células senescentes, que presentan un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), y están asociadas a la expresión de marcadores como p16 y p21.

Otra advertencia importante es que la mayoría de los estudios *in vivo* sobre la senescencia celular se han realizado en ratones y su papel en humanos sigue siendo poco comprendido. Se han observado células senescentes en el contexto de enfermedades humanas asociadas a la edad, a menudo como parte de respuestas inflamatorias. Sin embargo, aún queda por establecer si las células senescentes son protectoras o dañinas (o ambas) en las patologías humanas. Así como la inflamación promueve la reparación de los tejidos pero puede contribuir inadvertidamente a la disfunción del tejido, la senescencia también es probablemente pleiotrópica y puede ser perjudicial o dañina para los humanos, según el contexto. Quizás algunos tipos de células senescentes previenen la degeneración de los tejidos, promoviendo la regeneración y manteniendo la estructura y función, contribuyendo así al mantenimiento de la salud, mientras que otros tipos (o en cantidades excesivas) contribuyen a la degeneración. Cabe destacar que no todas las células senescentes son iguales. Pueden tener diferentes inductores, expresar diferentes marcadores y originarse en diferentes tejidos y tipos de células; Nuestro conocimiento de los diferentes tipos de células senescentes es todavía muy limitado. Quedan muchas preguntas sobre la dinámica temporal de los diferentes tipos de células senescentes, sus funciones y su eliminación por parte del sistema inmunológico. Quizás la senescencia celular transitoria a corto plazo sea beneficiosa, mientras que la senescencia crónica a largo plazo se vuelva perjudicial. De hecho, las células senescentes no sólo son heterogéneas sino quizás dinámicas y cambian con el tiempo y con cambios en el microambiente del tejido. Se necesita más investigación para discriminar entre células senescentes sanas y patológicas, y hay proyectos en curso, como la

Red de Senescencia Celular (SenNet; <https://sennetconsortium.org/>), que tienen como objetivo identificar, clasificar y caracterizar células senescentes en humanos y organismos modelo para mejorar la comprensión.

El creciente número de funciones fisiológicas de las células senescentes plantea desafíos relacionados con el desarrollo de senolíticos y otros senoterapéuticos dirigidos a ellas. Quizás eliminar ciertos tipos de células senescentes en algunos tejidos sea beneficioso, mientras que eliminar otros tipos de células senescentes o demasiadas sea perjudicial. Como tal, las terapias efectivas necesitarán la precisión (en una dosis y administración determinadas) para eliminar las células senescentes patológicas y al mismo tiempo preservar las células senescentes sanas. O tal vez sea necesario explorar los moduladores de la senescencia celular, que alteran la función de las células senescentes sin eliminarlas necesariamente. Por lo tanto, el desarrollo de terapias contra el envejecimiento centradas en las células senescentes sigue siendo una vía prometedora, pero es probable que sea más compleja de lo previsto inicialmente.

João Pedro de Magalhães. Cellular senescence in normal physiology. Science, 20 Jun 2024. Vol 384, Issue 6702, pp. 1300-1301. DOI: 10.1126/science.adj7050.

Envejecimiento Cerebral

La senescencia de las neuronas posmitóticas presenta desafíos y oportunidades para modificar el envejecimiento cerebral. La senescencia es una respuesta celular programada que puede activarse después del estrés y culmina en un cambio distintivo de estado celular. Cuando se enfrentan a daños irreparables, especialmente durante enfermedades o agresiones crónicas asociadas al envejecimiento, muchas células sufren muerte celular programada (apoptosis) o cambian a un estado senescente no proliferativo resistente a la apoptosis. La comprensión de las condiciones bajo las cuales las células senilizan ha pasado de una respuesta limitada al agotamiento proliferativo a una estrategia diversa y general para gestionar el daño molecular; movilizar contramedidas; y preservar la estructura, función y salud del organismo de los tejidos. Sin embargo, en las personas mayores las células senescentes se acumulan hasta el punto de contribuir a la disfunción del tejido. En particular, estudios recientes han demostrado que las neuronas sufren senescencia a pesar de ser posmitóticas e incapaces de experimentar la detención proliferativa característica. La senescencia neuronal se ha observado en gran medida en casos de enfermedades y neurodegeneración, lo que podría colocar a las neuronas senescentes en el umbral entre el envejecimiento saludable y la enfermedad en el cerebro humano.

La senescencia neuronal es un cambio de estado inducido principalmente por diversas formas de estrés asociado al envejecimiento, incluido el daño al ADN, las especies reactivas de oxígeno (ROS) o la señalización oncogénica, que da como resultado una neurona metabólicamente activa pero con un procesamiento de información deficiente. La etapa inicial de la respuesta al estrés en la senescencia neuronal finalmente avanza hacia un estado senescente maduro, con reestructuración epigenética y morfológica, reprogramación metabólica y el desarrollo de una mezcla inflamatoria de citocinas y quimiocinas conocida como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) que puede activar las células cercanas, incluidos los astrocitos y la microglía. El descubrimiento de la senescencia en las neuronas, un tipo de célula que es posmitótica desde el nacimiento, ha sido sorprendente dado que durante mucho tiempo se consideró que la detención de la proliferación era fundamental para el estado senescente.

Las poblaciones neuronales del cerebro humano son diversas y complejas, y se están realizando esfuerzos para desarrollar un atlas completo de células cerebrales. Dada esta diversidad, ¿existen subtipos particulares de neuronas que sean vulnerables a la senescencia? Los subtipos más frecuentemente reportados son las neuronas excitadoras de áreas corticales, específicamente la corteza prefrontal. Las neuronas senescentes se observan típicamente en enfermedades neurodegenerativas, principalmente en la enfermedad de Alzheimer, pero también en otras afecciones, incluida la parálisis supranuclear progresiva y la hiperinsulinemia. En un modelo *in vitro*

que utilizó neuronas corticales humanas envejecidas, las células excitadoras que expresan glutamato envejecieron con mayor frecuencia que las células inhibitoras que expresan ácido γ -aminobutírico (GABA), y el perfil unicelular del cerebro humano identificó las neuronas excitadoras corticales como el subtipo neuronal más prevalente en senescencia. Las neuronas corticales también envejecen fácilmente durante el envejecimiento normal, sin un componente de enfermedad, como se ha observado en las neuronas corticales de ratas, las neuronas piramidales de ratones envejecidos y las neuronas que expresan calbindina en ratones envejecidos.

Las enfermedades que afectan a subpoblaciones más específicas de neuronas pueden manifestar un fenotipo senescente, como en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo derivadas de células madre pluripotentes inducidas por humanos (iPSC) en la enfermedad de Parkinson o las neuronas que rodean un sitio de lesión física aguda en humanos y ratones. La senescencia en el cerebelo es menos clara; se observa senescencia durante el envejecimiento o durante el daño del ADN en ratones, pero estas células están en gran medida ausentes en los esfuerzos a nivel cerebral para identificar neuronas senescentes en humanos. La colocalización de neuronas senescentes con regiones afectadas por la enfermedad sugiere que los mecanismos patogénicos se inician y/o promueven la senescencia neuronal. Dado el número relativamente bajo de estudios que investigan la senescencia neuronal, es probable que otros factores estresantes asociados al envejecimiento puedan desencadenar la senescencia en subtipos corticales o no excitatorios.

Un desafío importante es el establecimiento de un marcador universal y específico de senescencia. Debido a la complejidad inherente del fenotipo de senescencia y los innumerables tipos de células que pueden envejecer, la estrategia actualmente aceptada es un enfoque multimarcador. Este enfoque ha dado como resultado la clasificación de una amplia variedad de fenotipos como marcadores de senescencia en las neuronas, algunos de los cuales se observan en estados distintos de la senescencia.

Uno de los marcadores más comunes de senescencia neuronal es la expresión de inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, incluidos p21, p16 y p19. p21 se expresa en neuronas senescentes derivadas de iPSC *in vitro* de individuos con enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal e hiperinsulinemia, así como en neuronas de ratón que contienen roturas de doble cadena de ADN (DSB) *in vivo* y después de un cultivo prolongado *in vitro* de roedores y neuronas humanas. La expresión inicialmente alta de p21 en las neuronas senescentes humanas se vuelve más baja en la senescencia tardía cuando se desarrollan otras características como cambios morfológicos y un SASP, lo que resalta la heterogeneidad temporal del fenotipo. La expresión de p16 se observa con frecuencia, pero no necesariamente, en la senescencia neuronal en ratones y neuronas derivadas de iPSC humanas. Se ha informado de p19 en la senescencia neuronal humana en la enfermedad de Alzheimer.

Los marcadores de daño en el ADN también son prominentes en la senescencia neuronal, como lo demuestra la presencia del marcador DSB histona fosforilada H2AX (γ -H2AX), cambios en el tamaño nuclear o estructura, y reestructuración epigenética y formación de focos de heterocromatina asociados a la senescencia. La acidificación lisosomal y la β -galactosidasa asociada a la senescencia lisosomal se han informado en muchos estudios de senescencia neuronal, aunque la fiabilidad final de estos como marcadores de senescencia neuronal no está clara debido a diferencias inherentes en la biología lisosomal entre neuronas y células proliferativas.

Las neuronas son células extremadamente longevas que tienen una alta demanda metabólica, que va acompañada de la producción de ROS. Estos requisitos metabólicos requieren una dependencia de la autofagia para reciclar estructuras y orgánulos macromoleculares oxidados. Por lo tanto, la autofagia deteriorada puede conducir a la acumulación de daño inducido por ROS y una posterior respuesta de senescencia en neuronas de rata *in vitro*. Por el contrario, la falta de supresión inducida por la autofagia de la expresión de la proteína 4 de unión a GATA (GATA4), un factor de transcripción implicado en la señalización inmune innata, puede promover un SASP neuronal. Las demandas metabólicas de las neuronas también las hacen vulnerables a la senescencia a través de mecanismos mitocondriales. Estudios recientes de un modelo de cultivo de células humanas envejecidas

identificaron una fosforilación oxidativa alterada ligada a la senescencia en neuronas humanas envejecidas, y una alteración del metabolismo de la glucosa culmina en la reactivación de la maquinaria del ciclo celular seguida de senescencia neuronal en ratones. Consistentemente, se ha propuesto el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa del transporte de electrones y el aumento de ROS como marcadores de senescencia neuronal, y la disfunción mitocondrial es un componente central de la senescencia neuronal parkinsoniana.

El estrés asociado al envejecimiento desencadena la senescencia. Las neuronas experimentan una diferenciación terminal a partir de una célula madre neural en una etapa temprana de la vida, seguida de una detención permanente del ciclo celular. Como resultado, las neuronas experimentan toda una vida de estrés asociado a la edad, que culmina en una subpoblación con un fenotipo senescente en una etapa avanzada de la vida. A pesar de no ser proliferativas, las neuronas senescentes presentan otros fenotipos comunes asociados con la senescencia.

Debido a que la senescencia neuronal es más común en el contexto de enfermedades neurodegenerativas que en el envejecimiento saludable, y las alteraciones metabólicas podrían ser un cambio fenotípico temprano en la patogénesis neurodegenerativa, parece plausible que la senescencia constituya un mecanismo compensatorio para soportar un ambiente metabólico subóptimo o alto productor de ROS. En este estado vulnerable, el aumento de los intermediarios glucolíticos biosintéticos o el daño oxidativo podrían inducir la senescencia de las neuronas, un tipo de célula con demandas energéticas particularmente altas. La senescencia a largo plazo podría resultar en una neurodegeneración por la liberación de SASP y los efectos acumulados de una neuroinflamación irreversible en las células circundantes.

¿Qué evidencia existe de un SASP neuronal que afecta a las células vecinas en la patogénesis de la enfermedad cerebral? En cerebros humanos *post mortem* envejecidos, las neuronas que expresan p16 y la glía se agrupan de manera más significativa alrededor de las neuronas maduras positivas para p16. Muchos factores SASP atraen células inmunes, y se ha informado que la microglía es activada por neuronas senescentes en neuronas de la enfermedad de Parkinson derivadas de iPSC humanas *in vitro* o neuronas que contienen DSB en ratones. La microglía también tuvo una activación reducida después de la eliminación química selectiva de células senescentes (senólisis) en un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer. Además, los medios tomados de cultivos de neuronas senescentes desencadenaron un fenotipo reactivo en los astrocitos e indujeron una senescencia prematura en neuronas primarias de rata *in vitro*. También se ha observado un mayor número de células senescentes durante el envejecimiento y las enfermedades del cerebro, y el SASP neuronal podría ser una fuente de estrés que desencadena la senescencia en estas células.

Los factores SASP informados en las neuronas son diversos y probablemente difieran según la etapa temporal de la senescencia, el tipo de célula, el sistema modelo y la naturaleza del iniciador de la senescencia. La interleucina-6 es un factor SASP neuronal ampliamente observado, incluso en el líquido cefalorraquídeo y las neuronas de la enfermedad de Alzheimer humana *in vitro*, en las neuronas de rata envejecidas *ex vivo*, en las neuronas después de un accidente cerebrovascular en humanos y en ratones *in vivo*, y en las neuronas de ratón con DSB. Sin embargo, está ausente en las neuronas parkinsonianas derivadas de iPSC humanas, ratones hiperglucémicos y modelos de senescencia neuronal con lesión espinal de ratón. Varias quimiocinas también participan en el SASP neuronal. El ligando de quimiocina 2 con motivo CC (CCL2) es el principal factor SASP en la senescencia neuronal inducida por DSB y autofagia, y su expresión se reduce después de la senólisis. Uno de los factores de transcripción clave que se acumulan en la senescencia neuronal inducida por la autofagia, GATA4, está implicado en un estudio separado sobre la senescencia neuronal inducida por daño al ADN, lo que sugiere que CCL2 (un objetivo de GATA4) podría liberarse *in vivo* en ratones después de que el ADN dañados también. Una respuesta inmune intrínseca celular parece ser un mecanismo probable por el cual se mantiene un SASP neuronal, ya sea a través de la señalización de la respuesta al daño del ADN, la actividad de GATA4 o la señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B). Sin embargo, es probable que aún queden por descubrir muchos otros factores SASP, y será importante identificar las

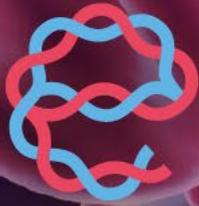
características clave que median la activación de las células inmunes o gliales, que probablemente desempeñan un papel en la patogénesis.

Las células senescentes son un objetivo importante para mejorar el deterioro asociado a la edad. ¿Podrían las neuronas senescentes ser objeto de terapias para tratar enfermedades cerebrales? Las neuronas senescentes son sensibles a los senolíticos, que son una clase diversa de fármacos que inducen selectivamente la apoptosis en las células senescentes. Por ejemplo, la combinación de dasatinib y quercetina mató células senescentes, incluidas neuronas humanas de la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson *in vitro* y neuronas neurofibrilares que contienen tau en ratones transgénicos de edad avanzada. Sin embargo, un ensayo clínico reciente de esta combinación mostró una baja penetrancia cerebral de la quercetina, lo que limita la eficacia. La penetrancia de muchos senolíticos aún no se ha probado, pero es poco probable que los de más de 500 Da crucen la barrera hematoencefálica (BHE). Otros fármacos se han mostrado prometedores como senolíticos de las neuronas senescentes. En un modelo de ratón hiperglucémico, la liraglutida, un fármaco para la diabetes tipo 2 que modula la liberación de insulina, redujo el número de neuronas senescentes; el inhibidor del linfoma de células B 2 (BCL-2) ABT-263, que promueve la apoptosis, eliminó las neuronas senescentes después de una lesión espinal en ratones; y la azitromicina promotora de la autofagia o el flavonoide antioxidante fisetina eliminaron las neuronas dopaminérgicas senescentes derivadas de iPSC humanas *in vitro*. Las neuronas derivadas de pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer eran más sensibles a la eliminación por el inhibidor de BCL-2 ABT-737 *in vitro* que las neuronas de individuos cognitivamente normales, pero las neuronas dopaminérgicas sanas derivadas de iPSC también se ven afectadas por ABT-737 *in vitro*. Esto subraya la necesidad de trabajos futuros para definir completamente las vías de las que dependen las neuronas senescentes para sobrevivir, de modo que puedan ser atacadas específicamente.

La senescencia neuronal también se reduce indirectamente en ratones, incluso a través de la restricción dietética o la administración del disacárido trehalosa que promueve la autofagia, los cuales podrían considerarse senomórficos (agentes que pueden revertir un fenotipo senescente) y una estrategia alternativa para la ablación de neuronas senescentes, que son irremplazables. Una consideración importante para los estudios *in vivo* de senolíticos y senomórficos es la contribución de los efectos directos o indirectos de estos fármacos en los resultados porque la eliminación de células senescentes no neuronales podría explicar algunos beneficios. Los modelos *in vitro* definidos podrían ser un método útil para probar los efectos directos de los senoterapéuticos. Se han logrado avances en esta área, incluidas estrategias de transdiferenciación para mantener la edad, la introducción de variantes genéticas que promueven la senescencia y el envejecimiento acelerado mediante tratamientos farmacológicos o mutaciones de progerinas.

La evidencia recopilada hasta ahora sobre la senescencia neuronal apunta a un papel causal de las neuronas senescentes persistentes en el desencadenamiento de la patogénesis en el cerebro envejecido. Por lo tanto, identificar y apuntar con precisión a las neuronas senescentes representa una oportunidad para intervenir en enfermedades asociadas a la edad y un área que se beneficiaría de la investigación continua de marcadores genéticos de senescencia neuronal. Además, las características exactas de la senescencia neuronal que son patógenas aún no están completamente resueltas, y el trabajo futuro debería abordar qué cambios son los más importantes o si alguno proporciona beneficios fisiológicos. Además de los desarrollos *in vivo*, las nuevas técnicas *in vitro* que producen células posmitóticas humanas envejecidas constituyen nuevos modelos interesantes para estudiar y probar intervenciones dirigidas a la senescencia. La investigación y la comprensión futuras de la senescencia neuronal contribuirán al desarrollo de senoterapéuticos más avanzados y precisos, un acontecimiento oportuno teniendo en cuenta el rápido envejecimiento de muchas sociedades y la inmensa necesidad de intervenciones terapéuticas para las enfermedades asociadas a la edad.

Herdy JR et al. *Neuronal senescence may drive brain aging. Science, Vol 384, Issue 6703. pp. 1404-1406. DOI: 10.1126/science.adi3450.*



euroespes
health

Cáncer

El cáncer de pulmón declina con la edad

Se dice que el riesgo de cáncer aumenta con la edad. Sin embargo, el proceso de envejecimiento reprime la tumorigénesis pulmonar y altera la supresión tumoral, según un estudio de **Emily G. Shuldiner y colegas**.

La mayoría de los cánceres se diagnostican en personas mayores de sesenta años, pero se sabe poco sobre cómo la edad afecta la tumorigénesis. Si bien el envejecimiento va acompañado de una acumulación de mutaciones (que se cree ampliamente que contribuyen al riesgo de cáncer), también se asocia con muchos otros cambios celulares y moleculares que probablemente afecten la tumorigénesis. Además, la incidencia del cáncer disminuye en la parte más anciana de la población, lo que sugiere que una edad muy avanzada puede reducir la carcinogénesis. Emily G. Shuldiner y su equipo muestran que el envejecimiento reprime la iniciación y el crecimiento de tumores en modelos de ratón de cáncer de pulmón humano modificados genéticamente. Además, el envejecimiento amortigua el impacto de la inactivación de muchos, pero no todos, genes supresores de tumores, con el impacto de la inactivación de PTEN, un regulador negativo de la vía PI3K/AKT, debilitado en un grado desproporcionado. El análisis transcriptómico unicelular reveló que las células neoplásicas de tumores en ratones viejos retienen muchos cambios transcriptómicos relacionados con la edad, lo que demuestra que la edad tiene un impacto duradero que persiste a través de la transformación oncogénica. Además, las consecuencias de la inactivación de PTEN dependieron sorprendentemente de la edad, ya que la deficiencia de PTEN redujo las señales de envejecimiento en las células cancerosas y el microambiente tumoral. Estos hallazgos sugieren que la relación entre la edad y la incidencia del cáncer de pulmón puede reflejar una integración de los efectos competitivos de la acumulación de mutaciones conductoras y los efectos supresores de tumores del envejecimiento.

Shuldiner EG et al. Aging represses lung tumorigenesis and alters tumor suppression. bioRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.28.596319>

Un corredor para las metástasis cerebrales del cáncer de mama

Los resultados del tratamiento de las metástasis del cáncer de mama en las leptomeninges (LM), las membranas que contienen líquido cefalorraquídeo y que recubren la superficie del cerebro y la médula espinal, son extremadamente pobres. **Whiteley et al.** utilizaron modelos experimentales de metástasis de LM de cáncer de mama para mostrar que los cánceres de mama que expresan el receptor de superficie celular integrina $\alpha 6$ pueden invadir el LM atravesando la superficie externa de los vasos sanguíneos que normalmente conectan la médula ósea vertebral y del cráneo adyacente con las meninges del sistema nervioso central. Luego, las células de cáncer de mama estimulan a los macrófagos meníngeos residentes para que secreten una proteína de supervivencia neuronal llamada factor neurotrófico derivado de la glia que favorece el crecimiento del tumor. Estos hallazgos arrojan nueva luz sobre las interacciones tumor-huésped en el LM y pueden guiar nuevos objetivos terapéuticos para el tratamiento de la metástasis del LM.

Whiteley y colegas descubrieron previamente que las células del linaje hematopoyético pueden viajar desde la médula ósea (MO) vertebral o del cráneo a las leptomeninges (LM) migrando a lo largo de la superficie externa rica en laminina de las venas emisarias (EV). Estos EV, parte de la vasculatura de la MO vertebral-calvarial, pasan a través de los agujeros en la superficie ósea y emergen como vasos sanguíneos de la MO, conectando así directamente el compartimento de la MO con el sistema nervioso central (SNC). Esta ruta de migración vascular abluminal evita la necesidad de que las células ingresen a la circulación, crucen las barreras hematoencefálicas del SNC o del líquido cefalorraquídeo (LCR), o rompan los límites de los tejidos.

La MO es el sitio más frecuente de metástasis del cáncer de mama (BC), y la mayoría de los pacientes con BC diagnosticados con enfermedad leptomeníngea (LMD) tienen metástasis óseas vertebrales establecidas. Esta observación sugiere que el tráfico de vehículos eléctricos podría ser un mecanismo

eficiente de entrada de células BC (BCC) a las LM; sin embargo, no se ha demostrado previamente el tráfico de vehículos eléctricos por parte de las células del carcinoma.

En contraste con el entorno MO rico en nutrientes, las LM pobres en nutrientes son un entorno hostil para la supervivencia. Los mecanismos adaptativos que permiten que los tumores prosperen bajo factores estresantes celulares dentro de este nicho son poco conocidos. Además, aunque las LM albergan una relativa escasez de células inmunes, contienen numerosas poblaciones de macrófagos residentes. Está bien descrito que los macrófagos desempeñan funciones protumorales en muchos tejidos; sin embargo, apenas se está comenzando a investigar cómo los BCC podrían subvertir los macrófagos menígeos para mejorar su supervivencia en la LM.

Las metástasis a la LM (las membranas que contienen LCR que rodean el cerebro y la médula espinal) ocurren en una amplia variedad de neoplasias malignas hematológicas y sólidas, incluidas leucemia, linfoma, cáncer de pulmón y melanoma. Cuando surgen metástasis de LM, a menudo son rápidamente fatales. Los mecanismos moleculares que permiten la metástasis de LM no se conocen bien y existen intervenciones limitadas para prevenir o tratar esta complicación mortal de la enfermedad.

Al aplicar una combinación de microscopía confocal tridimensional intravital y ex vivo, tomografía microcomputada (micro-CT) y análisis histológicos a modelos de ratón de metástasis óseas de BC y LM, los autores demostraron que los BCC podrían transitar hacia el LM desde la MO a través de la migración EV abluminal. También descubrieron que la expresión en la superficie de las células BC de la integrina $\alpha 6$, un receptor de laminina, era esencial para este proceso. El injerto de ratones con células BC con eliminación de $\alpha 6$ mediada por CRISPR inhibió la colonización de LM, disminuyó el desarrollo de LMD y prolongó la supervivencia. Por el contrario, la expresión inducida de $\alpha 6$ en BCC aumentó la LMD.

Las imágenes también demostraron que la mayoría de los BCC se colocalizaban con macrófagos después de ingresar a la LM y que su presencia estimulaba la secreción por macrófagos de la molécula de prosupervivencia neuronal, el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF). El GDNF se expresa mínimamente en el cerebro adulto sano y en el LM, pero es secretado por la microglía reactiva del SNC y los macrófagos en respuesta a una lesión cerebral, donde se deposita en la matriz extracelular y sirve para bloquear las respuestas de estrés neuronal apoptótico. Haciendo eco de este papel en las neuronas, los autores descubrieron que las BCC que expresan el receptor GDNF, la molécula de adhesión de células neurales (NCAM), pueden transducir señales antiapoptóticas que mejoran su supervivencia en medio de la privación de nutrientes. El bloqueo intratecal de GDNF, la ablación de GDNF específica de macrófagos o la eliminación de NCAM de los BCC inhibieron el crecimiento de BC dentro del LM. Por último, el análisis inmunohistoquímico de muestras de pacientes mostró que la expresión de $\alpha 6$ se asociaba con metástasis de base meníngea y que estas metástasis estaban altamente enriquecidas para la expresión de BC-NCAM y estromal-GDNF.

Estos datos proporcionan evidencia de que las BCC secuestran una vía de migración hematopoyética para ingresar a la LM a través de la BM. Las BCC, que reflejan neuronas bajo estrés, cooptan macrófagos menígeos para ayudar en su supervivencia. Estos hallazgos describen funciones no reconocidas previamente para la señalización de GDNF y la integrina $\alpha 6$ en la promoción de BC LMD y, por lo tanto, proporcionan la base para enfoques predictivos, preventivos y terapéuticos para el manejo de metástasis de BC LM.

Las BCC que expresan la subunidad $\alpha 6$ de la integrina, parte de un receptor de la superficie celular que permite la adhesión a la molécula de laminina de la matriz, pueden migrar a lo largo de la superficie exterior rica en laminina de los vasos emisarios puente BM-LM para invadir el LM. Luego, las BCC se colocalizan con macrófagos menígeos para estimular la secreción de GDNF, que se une a los receptores BC NCAM y activa las vías de señalización de supervivencia.

Whiteley AE et al. Breast cancer exploits neural signaling pathways for bone-to-meninges metastasis. Science, 2024; Vol 384, Issue 6702. DOI: [10.1126/science.adh5548](https://doi.org/10.1126/science.adh5548).

La obesidad induce PD-1 en los macrófagos para suprimir la inmunidad antitumoral

La obesidad es un factor de riesgo importante para la progresión y metástasis de muchos cánceres, pero en algunos casos puede mejorar la supervivencia y las respuestas a las terapias de bloqueo de puntos de control inmunológico, incluido el anti-PD-1, que se dirige a PD-1 (codificado por PDCD1), un receptor inhibitor expresado en células inmunes. Aunque la obesidad promueve la inflamación crónica, el papel del sistema inmunológico en la conexión entre obesidad y cáncer y la inmunoterapia aún no está claro. Se ha demostrado que, además de las células T, los macrófagos pueden expresar PD-1. **Jackie E. Bader y colegas** encontraron que la obesidad inducía selectivamente la expresión de PD-1 en macrófagos asociados a tumores (TAM). Las citoquinas inflamatorias de tipo I y las moléculas relacionadas con la obesidad, incluido el interferón- γ , el factor de necrosis tumoral, la leptina, la insulina y el palmitato, indujeron la expresión de PD-1 en macrófagos de una manera dependiente de mTORC1 y glucólisis. Luego, PD-1 proporcionó retroalimentación negativa a los TAM que suprimieron la glucólisis, la fagocitosis y el potencial de estimulación de las células T. Por el contrario, el bloqueo de PD-1 aumentó el nivel de glucólisis de macrófagos, que era esencial para que la inhibición de PD-1 aumentara la expresión de TAM de CD86 y las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad I y II y la capacidad de activar las células T. La deficiencia de PD-1 mieloide específica ralentizó el crecimiento tumoral, mejoró la glucólisis de TAM y la capacidad de presentación de antígenos, y condujo a un aumento de la actividad de las células T CD8+ con un nivel reducido de marcadores de agotamiento. Estos hallazgos muestran que la señalización metabólica y las señales inflamatorias asociadas a la obesidad hacen que los TAM induzcan la expresión de PD-1, lo que luego impulsa un mecanismo de retroalimentación específico de TAM que perjudica la vigilancia inmune del tumor. Esto puede contribuir a un mayor riesgo de cáncer y, al mismo tiempo, a una mejor respuesta a la inmunoterapia PD-1 en la obesidad.

Más de 13 tipos de cáncer se han asociado con la obesidad, que ocupa el segundo lugar después del tabaquismo como factor de riesgo de cáncer prevenible y se vuelve cada vez más prevalente en todo el mundo. Por el contrario, la obesidad puede generar respuestas sólidas a la inmunoterapia de punto de control mediante el bloqueo de PD-1, en lo que se ha denominado la paradoja de la obesidad. Aunque algunas cohortes de pacientes han mostrado una respuesta contradictoria a la inmunoterapia, esto se complica por el uso del índice de masa corporal (IMC) como un indicador simplificado y a menudo poco fiable de la evaluación de la salud y la ausencia de otras características cuantificables de la salud metabólica. Los estudios que investigan los efectos de la obesidad en la eficacia de la inmunoterapia se han centrado en gran medida en el fenotipo de las células T e informaron que la obesidad puede dar como resultado una cantidad reducida de células T que se infiltran en el tumor con un fenotipo más ingenuo para las células T que quedan. Sin embargo, es bien sabido que los macrófagos se infiltran y predominan en los microambientes tumorales y del tejido adiposo y actúan como impulsores clave de comorbilidades asociadas a la obesidad, incluidas la inflamación crónica, la resistencia a la insulina y la desregulación de los lípidos.

Bader, J.E., Wolf, M.M., Lupica-Tondo, G.L. et al. Obesity induces PD-1 on macrophages to suppress anti-tumour immunity. Nature 630, 968–975 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07529-3>.

El microbioma intestinal interfiere con la inmunoterapia anti-tumoral

El equilibrio entre las comunidades bacterianas en el intestino afecta la probabilidad de una respuesta positiva a los medicamentos llamados inhibidores de puntos de control.

A pesar de su pequeño tamaño, las bacterias intestinales ejercen una gran influencia sobre la eficacia de determinados medicamentos contra el cáncer. Los investigadores han descubierto ahora que la

proporción de comunidades microbianas específicas en el intestino puede ayudar a predecir quién responderá a los medicamentos de próxima generación para tratar algunos tipos de cáncer.

Los hallazgos también ayudarán a identificar voluntarios sanos que podrían donar bacterias fecales para transferirlas a los intestinos de personas que no responden a estos medicamentos, un procedimiento conocido como trasplante de microbioma fecal, según el coautor del estudio, **Laurence Zitvogel**, inmunólogo y oncólogo del *Gustave Roussy Cancer Campus* en Villejuif en Francia.

El trabajo "es un gran avance desde el punto de vista del diagnóstico", afirma **Fabio Grassi**, inmunólogo del Instituto de Investigación Biomédica de Bellinzona, Suiza. Los hallazgos también resaltan cómo el delicado equilibrio de las especies microbianas intestinales puede afectar el éxito de terapias de alto riesgo, como los inhibidores de puntos de control inmunológico. Este tratamiento ayuda al sistema inmunológico a reconocer y atacar las células cancerosas y es el foco de la nueva investigación. Los hallazgos fueron publicados hoy en *Cell*.

Durante la última década, Zitvogel y otros han investigado cómo los microbios intestinales interactúan con estos tratamientos contra el cáncer de manera que activan el sistema inmunológico. "Todo el mundo buscaba ese único virus que [podría] mejorar la respuesta a la inmunoterapia en todos los tipos de cáncer, y era difícil de alcanzar", dice **Jennifer Wargo**, médica científica del Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas en Houston. En 2018, Wargo publicó un estudio, junto con otros similares realizados por Zitvogel y un tercer equipo, que vinculaban bacterias intestinales específicas con resultados clínicos positivos después del tratamiento de inmunoterapia en ratones y personas con cáncer. Pero hubo poco acuerdo sobre qué especies microbianas estaban asociadas con la respuesta al tratamiento.

Wargo dice que la última investigación de Zitvogel ayuda a responder por qué fue tan desafiante la búsqueda de un único microbio intestinal que pudiera estimular las respuestas a la inmunoterapia contra el cáncer. En lugar de centrarse en especies microbianas individuales, el trabajo muestra que la composición general de las comunidades microbianas en el intestino influye en la respuesta de una persona. "Se trata de la estructura de la comunidad", dice Wargo.

Zitvogel y sus colegas analizaron muestras fecales de 245 personas con cáncer de pulmón e identificaron dos grupos de especies microbianas: el grupo uno contenía 37 microbios, como las especies de *Veillonella*, que están relacionadas con la resistencia a los inhibidores de puntos de control inmunológico; el grupo dos incluyó 45 especies bacterianas asociadas con respuestas positivas. Las personas con cáncer de pulmón con bacterias asociadas a la respuesta vivieron más que aquellas con bacterias asociadas a la resistencia.

A continuación, los investigadores desarrollaron una puntuación específica de cada persona basada en la proporción entre el grupo uno y el grupo dos. La puntuación también incluyó la cuantificación de *Akkermansia muciniphila*, un microbio que ha llamado la atención debido a su papel potencial para influir en las respuestas inmunes.

Cuando se probó en cientos de personas con varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de riñón, la puntuación pudo predecir en la mayoría de los casos quién tenía probabilidades de responder al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológico. La puntuación pronto se transformará en un ensayo de diagnóstico.

La herramienta podría ayudar a identificar a las personas con cáncer que podrían necesitar terapias dirigidas al microbioma para mejorar su respuesta a la inmunoterapia, pero requiere mayor validación antes de que pueda usarse en la clínica, dice **Francesca Gazzaniga**, bióloga del Hospital General de Massachusetts en Boston.

También señala que el estudio se centró en participantes de Canadá y Francia, por lo que la puntuación podría no ser tan predictiva en poblaciones que viven en diferentes áreas y comen diferentes dietas.

La investigación sobre el papel de la microbiota en la respuesta a la inmunoterapia comenzó hace años, pero hasta ahora no ha habido beneficios tangibles para los pacientes, dice **Maria Rescigno**, inmunóloga de la Universidad Humanitas de Milán, Italia. De todos modos, Rescigno prevé que los médicos integrarán en la práctica la herramienta desarrollada por Zitvogel y su equipo. "Si los médicos adoptan esto, podría generar un cambio significativo para los pacientes".

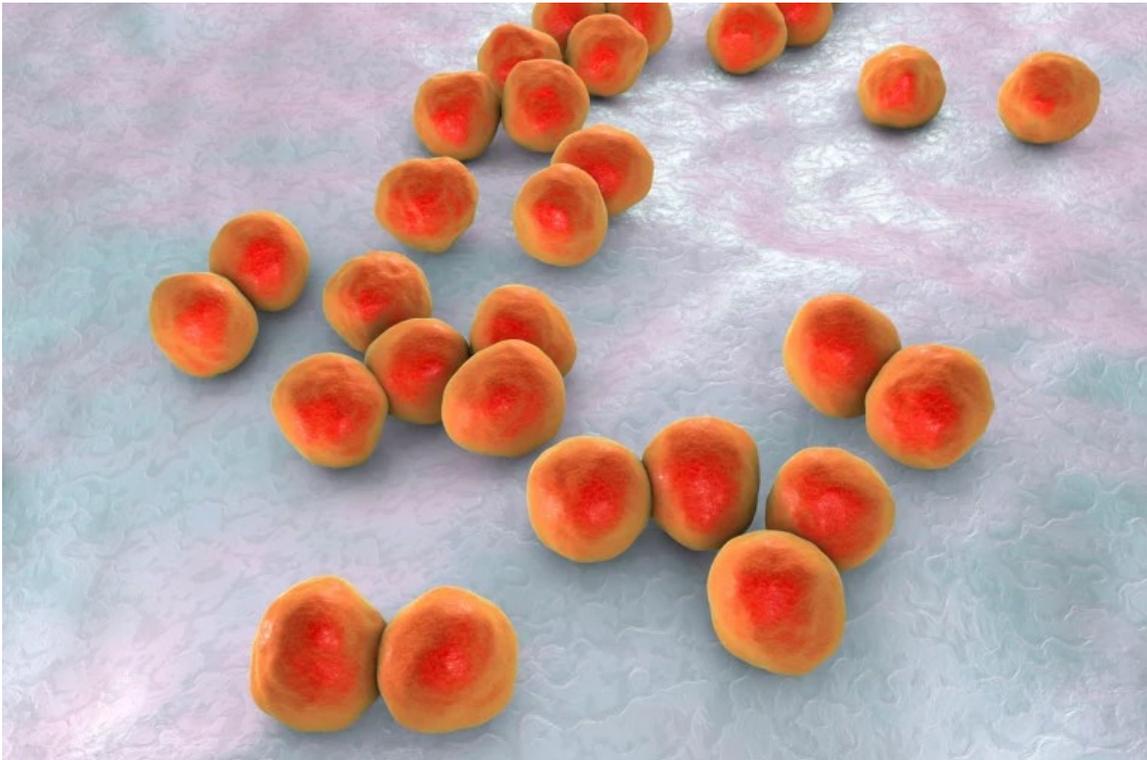


Ilustración por computadora de la bacteria veillonella mostrada en colores rojo y naranja

Un grupo bacteriano que incluye el género Veillonella se ha relacionado con una menor tasa de respuesta a la inmunoterapia contra el cáncer. Crédito: Kateryna Kon/Biblioteca de fotografías científicas.

Guglielmi G. *Nature*, 20 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02070-9>

Derosa, L. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.029> (2024).

Gopalakrishnan, V. et al. *Science* 359, 97–103 (2018).

Routy, B. et al. *Science* 359, 91–97 (2018).

Matson, V. et al. *Science* 359, 104–108 (2018).

Transcriptoma dependiente de KRAS y ERK en cánceres con mutaciones de KRAS

Las mutaciones en el gen KRAS son uno de los eventos oncogénicos más frecuentes en el cáncer humano. Recientemente se han aprobado fármacos que inhiben KRAS para el tratamiento de tumores con mutaciones de KRAS, pero su eficacia clínica está limitada por mecanismos innatos primarios y por la resistencia asociada al tratamiento. Para comprender mejor cómo los tumores impulsados por KRAS crecen y resisten la terapia, **J. A. Klomp et al.** estableció un transcriptoma de gen regulado por KRAS en cáncer de páncreas con mutación KRAS. Se descubrió que el transcriptoma mutante KRAS estaba regulado en gran medida mediante la activación de la cascada de proteína quinasa activada por mitógenos ERK. En un estudio separado, J. E. Klomp et al. compiló un retrato molecular completo de la señalización aberrante de ERK en el cáncer de páncreas con mutación de KRAS e identificó más de 1500 sustratos de ERK. Estos estudios avanzan nuestra comprensión de cómo ERK apoya el crecimiento del cáncer dependiente de KRAS y puede informar las terapias de próxima generación que utilizan inhibidores de KRAS y ERK.

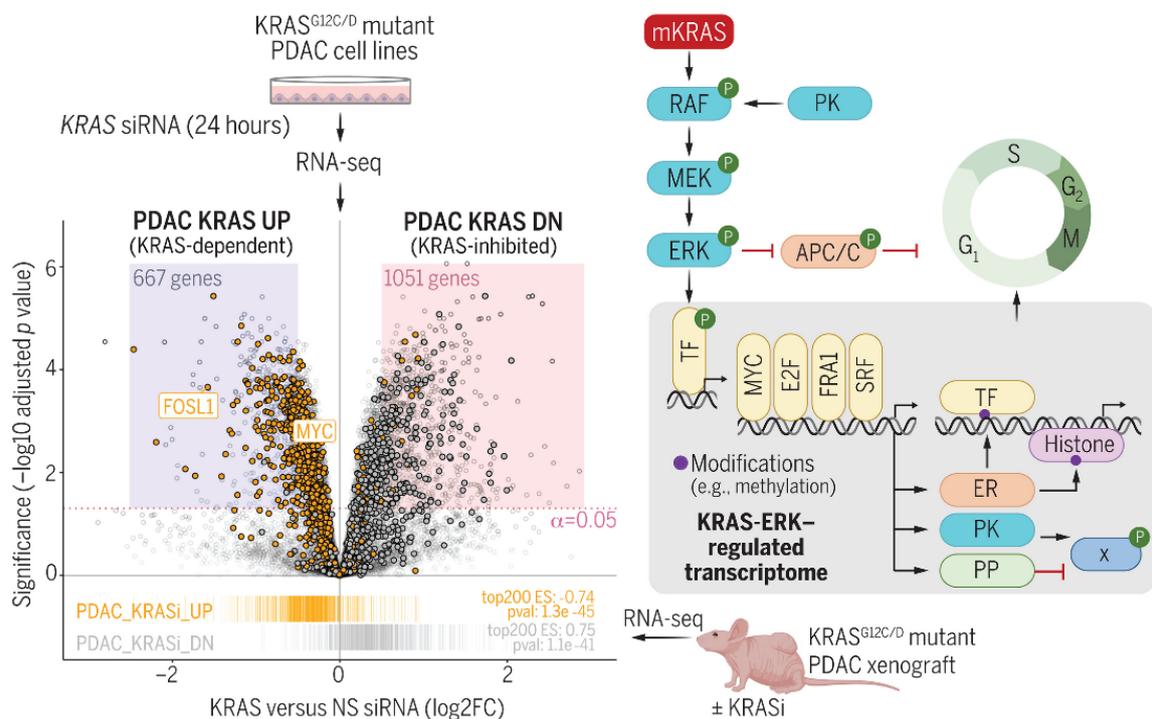
La reciente aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. de inhibidores directos de las mutaciones G12C (Gly12→Cys) en el KRAS anteriormente “no farmacológico” marca un hito importante en el descubrimiento de fármacos contra el cáncer, y los inhibidores de mutaciones más prevalentes de KRAS [G12D/V (Gly12→Asp o Val), y otros] se encuentran ahora en evaluación clínica. Sin embargo, muy pocos pacientes responden inicialmente y la mayoría de esos individuos recaen rápidamente. Definir los marcadores genéticos y los impulsores de la resistencia adquirida primaria y asociada al tratamiento a los inhibidores de KRAS será esencial para lograr respuestas más amplias y duraderas.

Un resultado molecular importante de la activación aberrante de KRAS implica la desregulación de la transcripción genética en todo el sistema. A pesar de los numerosos esfuerzos para establecer firmas de transcripción de genes asociados a KRAS, las firmas actuales muestran una superposición notablemente limitada, lo que probablemente refleja estrategias experimentales y modelos de cáncer divergentes. En este trabajo, los autores buscaron definir una firma transcripcional integral dependiente de KRAS que detecte la inhibición del objetivo en pacientes con cáncer con mutación de KRAS tratados con inhibidores selectivos de la mutación de KRAS.

La mayoría de las firmas de KRAS anteriores, incluidos los actuales conjuntos de genes de señalización Hallmark KRAS, perfilaron cambios en la expresión génica causados por la expresión persistente en estado estacionario de KRAS mutante. En su lugar, aplicaron la secuenciación de ARN (RNA-seq) para determinar los cambios transcripcionales causados por la supresión aguda de KRAS en líneas celulares de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) con mutación endógena de KRAS, limitando así los efectos de confusión de la compensación por la pérdida de señalización de KRAS. A diferencia de Hallmark, esta firma del gen KRAS se enriqueció fuertemente en cambios en respuesta a la inhibición farmacológica de KRAS mutante en líneas celulares y tumores PDAC con mutación de KRAS, así como en tumores de xenoinjerto de pulmón y colorrectal. Por tanto, el transcriptoma regulado por KRAS puede ser ampliamente aplicable. A pesar de la gran cantidad de efectores KRAS validados y putativos, encontraron que la señalización del efector de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) RAF-MEK-ERK sola, pero no la vía PI3K-AKT-mTORC1, demostró ser suficiente para soportar PDAC mutante dependiente de KRAS. De acuerdo con esto, el transcriptoma regulado por KRAS fue impulsado en gran medida por la actividad de ERK MAPK. Los análisis de vías mostraron que esta firma genética fusionada dependiente de KRAS y ERK, compuesta por 278 genes regulados positivamente, estaba altamente enriquecida en los procesos del ciclo celular. Una comparación del transcriptoma regulado por ERK y el proteoma total mostró que ~80% de la regulación de los cambios en la expresión de proteínas se produjo a nivel de la transcripción genética. Otro subconjunto estaba en el nivel de los mecanismos postranscripcionales, incluida la fosforilación de ERK y la modulación

del complejo/ciclosoma promotor de la anafase (APC/C), que participa en la regulación del ciclo celular. Finalmente, esta firma del gen KRAS-ERK detectó con precisión la inhibición del objetivo de KRAS-ERK, y esa inhibición se correlacionó generalmente con las respuestas clínicas en pacientes con cáncer con mutación de KRAS tratados con inhibidores de KRAS o ERK. Un retrato preciso de la producción molecular que refleja la señalización aberrante de KRAS en pacientes con cáncer aclarará aún más mecanísticamente cómo KRAS impulsa el cáncer.

Este estudio estableció una firma genética regulada por KRAS-ERK que detectó la inhibición de KRAS-ERK en pacientes con cáncer con mutación KRAS. Junto con estas firmas de fosfoproteoma y proteoma total dependientes de ERK, se reveló que la señalización aberrante de KRAS impulsa el crecimiento del cáncer a través de la regulación de la progresión del ciclo celular en múltiples niveles. El transcriptoma KRAS-ERK puede definir marcadores moleculares de resistencia primaria y adquirida en pacientes tratados con terapias dirigidas a KRAS-ERK MAPK.



KRAS provoca una desregulación de la transcripción genética en todo el sistema dependiente de ERK. La red de señalización efectora ERK MAPK regula la actividad del complejo regulador del ciclo celular APC/C y un espectro diverso de proteínas funcionalmente distintas que incluyen oncoproteínas del factor de transcripción (TF) [por ejemplo, MYC y FRA1 (FOSL1)]. Los genes regulados por ERK codifican TF adicionales y reguladores epigenéticos (ER) que modifican tanto las histonas como el ADN, y codifican proteínas quinasas (PK) y fosfatasa (PP), para regular los cambios secundarios en la transcripción de genes y la fosforilación de proteínas. E2F, factor de unión al promotor E2; G12C/D, Gly12→Cys o Asp; KRASi, inhibidor de KRAS; NS, inespecífico; siRNA, pequeño RNA de interferencia; SRF, factor de respuesta sérica; X, otros sustratos. [Figura creada parcialmente con BioRender.com]

Klomp JA et al. Defining the KRAS- and ERK-dependent transcriptome in KRAS-mutant cancers. *Science*, 2024; Vol 384, Issue 6700. DOI: 10.1126/science.adk0775.

Linfoterapia (Lifileucel) contra Melanoma

El 15 de febrero de 2024, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) aprobó un nuevo tipo de inmunoterapia, lifileucel, como primera terapia celular para un cáncer sólido. Esta inmunoterapia de transferencia celular adoptiva (ACT) utiliza los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) del propio paciente, que se aíslan de un tumor en crecimiento resecado; ampliado a grandes cantidades en el laboratorio utilizando interleucina-2 (IL-2), un factor de crecimiento de células T; y luego se reinfunden en condiciones especializadas en el mismo paciente donde se dirigen a las células tumorales. Estos TIL representan, por tanto, una “droga viva”, capaz de proliferar miles de veces a medida que circulan en el paciente con cáncer. La aprobación se concedió para pacientes adultos con melanoma avanzado refractario a otros tratamientos eficaces, después de que un estudio multicéntrico de un solo grupo en 73 pacientes (NCT02360579) mostrara una tasa de regresión del cáncer del 31.5 % según los criterios oncológicos estándar.

La capacidad de ACT utilizando TIL para provocar la regresión del cáncer establecido se informó por primera vez en ratones en 1986 y en humanos en 1988. El intervalo aparentemente largo de 36 años desde el descubrimiento hasta la aprobación para su uso generalizado se debió a varios factores, incluidos los cambios en curso para mejorar las tasas de respuesta clínica y la necesidad de desarrollar y perfeccionar directrices adecuadas de buenas prácticas de fabricación (GMP) de la FDA para la producción de células. A medida que el tratamiento evolucionó hasta su estado actual, la tasa de respuestas clínicas mejoró mediante la administración de un régimen de quimioterapia linfodeplectora inmediatamente antes de la infusión de células, principalmente para eliminar las células T inhibitorias endógenas que restringen la actividad de TIL. Los estudios en modelos de tumores de ratón mostraron que la administración de IL-2 después de la infusión celular ayudó a promover la supervivencia y el crecimiento *in vivo* de las células transferidas y, por lo tanto, se agregó la administración de IL-2 al régimen de tratamiento.

En las décadas posteriores a la descripción de ACT utilizando TIL, múltiples estudios informaron respuestas clínicas positivas utilizando TIL en pacientes con melanoma refractario, incluido un ensayo controlado aleatorio que muestra su superioridad sobre el tratamiento con el inhibidor del punto de control inmunológico ipilimumab. En una serie de 192 pacientes con melanoma metastásico que recibieron TIL en la rama de Cirugía del Instituto Nacional del Cáncer antes de recibir el inhibidor de puntos de control inmunológico anti-proteína de muerte celular programada 1 (PD1), se indujo una tasa de respuesta objetiva en el 56% de los pacientes, incluido el 25% con regresiones completas y duraderas del cáncer. Debido a la capacidad de las células transferidas para expandirse en el paciente, solo se requirió una infusión de una sola célula en 46 de los 48 pacientes que experimentaron una regresión completa y con una mediana de seguimiento de más de 7 años, solo dos de los que respondieron completamente recidivaron.

Los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) se cultivan *in vitro* en presencia de interleucina-2 (IL-2) de múltiples fragmentos del tumor resecado. La secuenciación completa del exoma y del ARN del tumor y del tejido normal puede identificar todas las mutaciones cancerosas codificadas que se presentan en las células dendríticas del paciente. Estos antígenos tumorales se expresan mediante células presentadoras de antígenos (APC) diseñadas para evaluar la reactividad de los TIL expandidos. Aquellos TIL con alta actividad y expresión de marcadores como 4-1BB se seleccionan para reinfundirse nuevamente en el paciente, donde se dirigen al tumor.

La producción del producto de infusión de TIL implica varios pasos en el laboratorio, comenzando con la disección de uno o más depósitos tumorales resecados en fragmentos de 2 a 3 mm de diámetro que luego se cultivan colectivamente en matraces de cultivo de tejidos en un medio de crecimiento que contiene altas dosis de IL-2. Los linfocitos dentro del estroma tumoral se extravasan en el medio y crecen durante 10 a 14 días antes de ser estimulados con un anticuerpo monoclonal anti-CD3, un factor de crecimiento no específico que se presenta por un exceso de linfocitos periféricos normales

irradiados, para permitir una mayor proliferación del tumor durante 10 a 14 días adicionales antes de recolectarlos para infusión. Por lo tanto, se necesitan de 20 a 28 días para producir los TIL, que representan un fármaco distinto que es adecuado sólo para cada paciente individual.

Para permitir la disponibilidad generalizada de este tratamiento, se ha producido un debate considerable sobre si los TIL pueden producirse en el lugar de atención, como lo modelan los trasplantes alogénicos de células madre y órganos, o producirse en instalaciones centrales para su distribución por empresas comerciales. Sin embargo, pocas instituciones de tratamiento cuentan con los recursos GMP para preparar células adecuadas. La complejidad del tratamiento y el alto costo (515 000 dólares para el producto lifileucel), así como los distintos obstáculos regulatorios involucrados en la producción de este producto "vivo", desalentaron el desarrollo comercial necesario para que este tratamiento esté ampliamente disponible. Las compañías farmacéuticas convencionales dependen del desarrollo de "medicamentos en un vial", que sean aplicables a un gran número de pacientes y se distribuyan ampliamente y fácilmente. Aunque el desarrollo de un nuevo medicamento a veces puede costar cientos de millones de dólares, el desarrollo comercial a menudo depende de la capacidad de crear un producto final a un precio asequible. Por el contrario, ACT con TIL implica una serie compleja de pasos para la creación de un nuevo fármaco para cada paciente utilizando los propios linfocitos del paciente. Además, investigaciones recientes sobre el mecanismo de acción de los TIL han demostrado que la mayoría de los TIL antitumorales reconocen los productos procesados de mutaciones cancerosas, que son específicos de cada paciente, lo que complica la caracterización precisa del producto de infusión final.

El principal desafío que enfrenta el desarrollo futuro de la inmunoterapia ACT utilizando TIL es el desarrollo de terapias efectivas para pacientes con cánceres epiteliales sólidos metastásicos que no pueden curarse con ningún tratamiento disponible y que representan el 90% de todas las muertes por cáncer. Los tratamientos farmacológicos sistémicos actuales a menudo prolongan sustancialmente la vida de los pacientes con muchos tipos de cánceres epiteliales metastásicos, pero las curas son extremadamente raras. La exquisita especificidad y sensibilidad del sistema inmunológico tiene el potencial de controlar la última célula cancerosa, como lo ilustran los muchos pacientes con melanoma metastásico vivos y libres de enfermedad más de 20 años después del tratamiento con IL-2 o TIL.

El melanoma es uno de los únicos cánceres que ha demostrado responder de manera reproducible a la terapia TIL no seleccionada, probablemente en parte debido a la mayor frecuencia de mutaciones potencialmente inmunogénicas en comparación con su frecuencia en los cánceres epiteliales sólidos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que más del 70% de todos los tipos de cáncer epitelial en humanos pueden dar lugar a TIL que reaccionan con proteínas expresadas derivadas de mutaciones somáticas aleatorias en el cáncer autólogo. La frecuencia de TIL reactivo a tumores en los cánceres epiteliales es baja (alrededor de uno por cada mil células T infiltrantes). Por lo tanto, para ampliar el alcance de la terapia TIL a los cánceres sólidos comunes, una alta prioridad es el desarrollo de métodos para cultivar selectivamente TIL que reconozcan antígenos cancerosos y disminuyan el crecimiento de células espectadoras inactivas. Un enfoque que ha demostrado cierto éxito es el crecimiento selectivo de TIL a partir de fragmentos individuales obtenidos de diferentes regiones del tumor resecado con pruebas *in vitro* de cada uno de los cultivos resultantes para el reconocimiento de mutaciones cancerosas expresadas.

En los primeros estudios que utilizaron este método de selección para cultivar TIL, se informaron regresiones objetivas sustanciales en pacientes con cánceres epiteliales metastásicos, incluidos colangiocarcinoma y cánceres de colon, mama, cuello uterino, ovario y cabeza y cuello. Esto sugiere que, con un mayor desarrollo, la inmunoterapia TIL puede resultar útil para pacientes con cánceres epiteliales comunes.

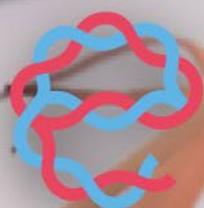
Los métodos adicionales para enriquecer el crecimiento de cultivos de TIL reactivos incluyen la identificación de las firmas genéticas características de las células T reactivas a tumores, que pueden usarse para identificar estas células a partir de digestiones de tumores recientes. Además, se puede utilizar la sensibilización *in vitro* contra los antígenos cancerosos identificados para permitir su proliferación selectiva. Los marcadores, como 41BB y OX40, cuya expresión aumenta cuando los TIL se cultivan conjuntamente con su antígeno afín, también se pueden utilizar para purificar linfocitos reactivos a tumores.

Estudios moleculares detallados de las células transfundidas administradas a pacientes que responden en comparación con pacientes que no responden han demostrado la importancia del estado de diferenciación de los TIL infundido. A medida que las células T antitumorales se activan y crecen *in vitro* después del contacto con el antígeno, pasan de un estado más ingenuo similar a un tallo a un fenotipo senescente diferenciado y, por lo tanto, pierden propiedades funcionales críticas y tienen una capacidad disminuida para proliferar *in vivo*. El desarrollo de condiciones de cultivo mejoradas para permitir el crecimiento de linfocitos manteniendo el estado similar a un tallo podría mejorar la eficacia antitumoral *in vivo*. Otros avances que potencialmente pueden mejorar o disminuir el costo del tratamiento implican esfuerzos para obtener TIL a partir de biopsias centrales, simplificar el régimen preparativo y modificar genéticamente los TIL para aumentar sus funciones antitumorales. La combinación de TIL con una variedad de agentes adicionales, como vacunas contra el cáncer dirigidas a los mismos antígenos a los que apunta el TIL, también puede mejorar la eficacia.

El uso de "fármacos vivos" como los TIL ha estimulado el desarrollo de enfoques adicionales para la inmunoterapia ACT con otros tipos de linfocitos. Los linfocitos circulantes normales transducidos para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), una construcción de laboratorio que une las regiones de reconocimiento de antígenos de un anticuerpo monoclonal con las cadenas de señalización intracelular de los linfocitos, pueden redirigir un linfocito a objetivos de anticuerpos. En ACT se han utilizado CAR dirigidos a la molécula de superficie celular CD19 compartida expresada en muchas neoplasias malignas de células B. A partir de 2010, se demostró que la administración de estas células trata con éxito a pacientes con linfomas agresivos y leucemias de células B posteriores y recibió la aprobación de la FDA en 2017. También se utilizan CAR dirigidos a moléculas expresadas en otras neoplasias malignas hematológicas, como el mieloma múltiple. Las células CAR T aún no se han aplicado eficazmente al tratamiento de pacientes con cánceres epiteliales sólidos debido a la escasez de anticuerpos monoclonales que puedan reconocer la estructura tridimensional de las moléculas de la superficie celular que son específicas del cáncer y que no son compartidas por las personas normales. Por tanto, la especificidad hacia la célula cancerosa es esencial.

Los genes que codifican receptores de células T (TCR) convencionales que reconocen las distintas estructuras peptídicas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en los cánceres se pueden transducir a linfocitos autólogos normales y, en ensayos clínicos, estas células modificadas genéticamente pueden provocar regresiones del cáncer. Además, se han generado bibliotecas de genes que codifican TCR que reconocen mutaciones en las oncoproteínas p53 y KRAS, que se expresan en aproximadamente el 50% y el 30% de los cánceres sólidos, respectivamente, y se están utilizando experimentalmente como receptores disponibles para ACT. Sin embargo, la gran heterogeneidad de las moléculas del MHC requiere la disponibilidad de una amplia variedad de TCR. En general, la reciente aprobación de la FDA de la primera terapia celular para un cáncer sólido estimulará tanto a las instituciones académicas como a las empresas comerciales a mejorar este enfoque terapéutico.

Rosenberg SA. Lymphocytes as a living drug for cancer. Science 2024; Vol 385, Issue 6704. pp. 25-26. DOI: 10.1126/science.adp1130



euroespes
health

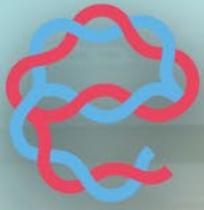
Enfermedades Cardiovasculares

Bradicardia operante

El control voluntario del ritmo cardíaco se puede lograr mediante el entrenamiento de retroalimentación. Esta técnica se practica en áreas como el buceo libre y la meditación, y ofrece la promesa de aplicaciones futuras en la terapia de arritmias, dolor y depresión. Sin embargo, los circuitos neuronales que subyacen a esta biorretroalimentación siguen siendo poco conocidos. Utilizando el aprendizaje operante basado en biorretroalimentación, **Yoshimoto et al.** desarrollaron un modelo de rata de control autorregulado de la frecuencia cardíaca. La actividad neuronal en la corteza cingulada anterior fue fundamental para el desarrollo de la bradicardia. La electrofisiología, las imágenes de calcio y las técnicas de rastreo sináptico revelaron la vía neuronal completa desde la corteza cingulada anterior hasta el corazón a través de varias estaciones de retransmisión.

La frecuencia cardíaca (FC) se puede regular voluntariamente cuando los individuos reciben información en tiempo real. En un modelo de biorretroalimentación de recursos humanos en ratas, la neocorteza y el haz del prosencéfalo medial fueron estimulados como retroalimentación y recompensa, respectivamente. Las ratas redujeron su FC en 30 minutos, logrando una reducción de aproximadamente el 50% después de 5 días de retroalimentación de 3 horas. La FC reducida persistió durante al menos 10 días después del entrenamiento, mientras que las ratas exhibieron un comportamiento ansiolítico y una elevación en el recuento de eritrocitos en sangre. Esta bradicardia se evitó desactivando las neuronas de la corteza cingulada anterior (ACC) que se proyectan al núcleo talámico ventromedial (VMT). La estimulación del ritmo theta de la vía ACC a VMT replicó la bradicardia. Las neuronas VMT se proyectan al hipotálamo dorsomedial (DMH) y las neuronas DMH se proyectan al núcleo ambiguo, que inerva las neuronas parasimpáticas en el corazón.

Yoshimoto A et al. Top-down brain circuits for operant bradycardia. Science, 2024; Vol 384, Issue 6702, pp. 1361-1368. DOI: [10.1126/science.adl3353](https://doi.org/10.1126/science.adl3353)



euroesper
health

Enfermedades Metabólicas

¿Por qué los fármacos adelgazantes te hacen sentir harto?

Los científicos identifican un área del cerebro que alberga dos grupos de neuronas: uno para la sensación de saciedad antes de las comidas y otro para la saciedad después de las comidas. Las personas que toman Wegovy y medicamentos similares para bajar de peso a menudo se sienten llenos, incluso cuando se sientan a comer y no han tomado un solo bocado. Ahora, los científicos han encontrado una región del cerebro que está involucrada en este efecto y que ayuda a causar la misma sensación sin el uso de medicamentos para bajar de peso.

El estudio también muestra que los exitosos medicamentos contra la obesidad actúan sobre las neuronas de "plenitud".

La identificación de estas dos poblaciones de neuronas es la contribución clave del artículo, dice **Allison Shapiro**, especialista en neurodesarrollo del Campus Médico Anschutz de la Universidad de Colorado en Aurora. Encaja con la idea anecdótica de que hay dos tipos de saciedad: una que es anticipatoria y otra que surge en respuesta a la comida. Parece que esta región específica del hipotálamo es responsable de ambas cosas.

Los últimos medicamentos para la obesidad imitan una hormona llamada péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que controla los niveles de azúcar en la sangre y actúa en el cerebro para frenar el apetito. Los medicamentos GLP-1 incluyen semaglutida, vendida como Ozempic para la diabetes tipo 2 (DT2) y Wegovy para bajar de peso, y liraglutida, vendida como Saxenda para bajar de peso y Victoza para la diabetes tipo 2. Ambos son fabricados por Novo Nordisk, con sede en Bagsværd, Dinamarca.

El coautor del estudio, **Hyung Jin Choi**, neurocientífico de la Universidad Nacional de Seúl, experimentó de primera mano los efectos de la liraglutida cuando tomó el medicamento para la obesidad. "Sentí un enorme aumento de saciedad cuando veía y olía la comida, incluso antes de empezar a comer", dice. Esto lo motivó a profundizar en la sensación de saciedad antes de las comidas. Él y sus colegas reclutaron a personas con obesidad y les pidieron que informaran sobre su nivel de saciedad en tres etapas: antes de la exposición a los alimentos; mientras miran un delicioso plato de pollo frito coreano, pero antes de comérselo; y después de comerlo. Las personas que tomaron liraglutida se sintieron llenas incluso antes de la exposición a los alimentos, pero esta sensación aumentó cuando se les mostró la comida y nuevamente después de haber comido. Los hallazgos demuestran que Choi no es el único que toma el medicamento y se siente lleno con solo ver la comida, una sensación que el equipo denominó "saciedad previa a la ingestión". Por el contrario, para los participantes que no tomaban el medicamento, la saciedad disminuyó al ver el pollo frito y no volvió a aumentar hasta después de haber comido.

Para identificar el área del cerebro responsable de estas sensaciones, los investigadores se centraron en el hipotálamo dorsomedial (DMH). Sus neuronas tienen receptores de GLP-1, lo que permite que el GLP-1 actúe directamente sobre esta región del cerebro. Los investigadores estimularon artificialmente las neuronas DMH en ratones que estaban en medio de una comida y descubrieron que los animales dejaban de comer inmediatamente. Cuando estas neuronas se activaban crónicamente, los ratones comían menos; cuando estaban crónicamente inhibidos, los ratones comían más. Los resultados sugieren que la región desempeña un papel central en la saciedad.

Una vez establecido esto, los autores investigaron la actividad de neuronas individuales en el DMH de ratón. Identificaron dos poblaciones de neuronas: una que estaba consistentemente activa desde el momento en que los ratones comenzaron a buscar comida hasta el momento en que comenzaron a comer, y otra que estaba consistentemente activa solo mientras los ratones comían. Los autores también demostraron que los fármacos GLP-1 actúan sobre el DMH. En los ratones que recibieron liraglutida, la actividad neuronal en esta región del cerebro fue mayor antes y durante las comidas que

en los ratones que no habían recibido el fármaco. El equipo eliminó los receptores GLP-1 en las neuronas DMH de algunos animales, lo que frenó la capacidad de la liraglutida para actuar en esta área del cerebro. Los ratones comieron más que aquellos con receptores GLP-1 en funcionamiento, lo que sugiere que la capacidad de la liraglutida para suprimir el apetito se había debilitado.

Karolina Skibicka, neurocientífica de Penn State en *University Park* y de la Universidad de Gotemburgo, Suecia, señala que otros estudios no han encontrado tales cambios en el comportamiento alimentario después de la manipulación de los receptores GLP-1 en esta área del cerebro. Una posible explicación podría estar relacionada con las dos poblaciones neuronales en el DMH descubiertas por los autores. "Tendemos a pensar que las neuronas que expresan el receptor GLP-1 en un área determinada del cerebro son una población homogénea que desempeña el mismo papel", dice. "Este artículo demuestra que eso claramente no es cierto. Es sólo un área del cerebro, pero los receptores GLP-1 de las neuronas hacen cosas diferentes allí".

El estudio mostró una congruencia entre lo observado en humanos y en ratones, dice **Amber Alhadeff**, neurocientífica del *Monell Chemical Senses Center* en Filadelfia, Pensilvania. Señala que cada vez es más importante utilizar observaciones clínicas para informar la investigación básica sobre los fármacos GLP-1.

Lenharo M. Nature, 27 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02106-0>

Kim, K. S. et al. Science <https://doi.org/10.1126/science.adj2537> (2024).

¿Aumenta la Fertilidad con Ozempic?

Los medicamentos de gran éxito para bajar de peso se han relacionado con embarazos inexplicables. Las investigaciones muestran que es plausible, pero se necesitan más datos. Los medicamentos inyectables para la diabetes y la pérdida de peso Ozempic y Wegovy se han convertido en nombres muy conocidos en todo el mundo. Pero, entre los rumores que rodean a estos medicamentos, pronto surgieron informes de un efecto secundario grave. Las mujeres describieron embarazos no planificados en las redes sociales y atribuyeron sus "bebés Ozempic" a los nuevos medicamentos. Algunas mujeres informan que quedaron embarazadas mientras tomaban la píldora anticonceptiva. A otras se les diagnosticó previamente infertilidad, pero dicen que concibieron después de tomar un tratamiento con medicamentos. Los científicos dicen que los informes son plausibles. Tienen varias hipótesis sobre por qué los medicamentos, que pertenecen a un grupo conocido como agonistas de GLP-1, aumentan la fertilidad, pero hasta que haya más datos disponibles, el mecanismo exacto sigue siendo desconocido.

Los fármacos GLP-1 proporcionan una versión sintética de una hormona natural llamada péptido 1 similar al glucagón, que transmite la sensación de saciedad después de comer. El fármaco se une al mismo receptor que la hormona, pero se degrada más lentamente, suprimiendo el apetito por más tiempo. Cuando hace unos años se aprobaron los fármacos GLP-1 para el control del peso en Estados Unidos, la demanda se disparó. A la semaglutida, vendida por Novo Nordisk como Wegovy para bajar de peso y ya comercializada bajo la marca Ozempic como tratamiento para la diabetes tipo 2, le siguió la tirzepatida, un fármaco producido por Eli Lilly que se dirige a los receptores GLP-1 junto con otro tipo de receptor. Un portavoz de *Novo Nordisk* dijo que no habían probado la semaglutida en personas embarazadas o en personas que tenían la intención de quedar embarazadas. Sin embargo, debido a que "hay datos limitados de ensayos clínicos con el uso de semaglutida en mujeres embarazadas", la compañía recomienda suspender el medicamento dos meses antes del embarazo para evitar exponer al feto a los efectos del medicamento.

Los científicos están investigando la idea de que el GLP-1 podría estar asociado con embarazos inesperados. Las personas con sobrepeso y obesidad suelen experimentar alteraciones en su ciclo menstrual provocadas por desequilibrios hormonales o inflamación. "El sistema reproductivo

femenino es muy sensible y responde a la salud metabólica, el equilibrio energético y la nutrición", dice **Nicole Templeman**, bióloga celular de la Universidad de Victoria en Canadá. La pérdida de peso provocada por los medicamentos GLP-1 podría restablecer la ovulación regular en algunas mujeres. Los efectos también podrían extenderse más allá de la pérdida de peso. Los receptores GLP-1 tienen sus propios efectos en el sistema reproductivo que parecen ser independientes de la pérdida de peso. De hecho, personas que toman medicamentos GLP-1 han informado de embarazos a pesar de tomar anticonceptivos orales. Eli Lilly, la empresa que fabrica tirzepatida, aconseja a las personas que toman anticonceptivos orales que utilicen métodos anticonceptivos de respaldo durante cuatro semanas después de comenzar a tomar tirzepatida, o si aumentan su dosis. Un portavoz de Eli Lilly dijo que la compañía estudió las interacciones entre medicamentos como parte del proceso de aprobación estándar de la FDA. Descubrieron que la tirzepatida cambia la forma en que se absorben los anticonceptivos orales, haciéndolos potencialmente menos efectivos.

Los medicamentos GLP-1 reducen la velocidad a la que los alimentos y los medicamentos salen del estómago hacia los intestinos, que es donde los anticonceptivos orales se absorben en el torrente sanguíneo. Los datos de Eli Lilly sobre tirzepatida mostraron que reducía la concentración máxima de anticonceptivo en la sangre hasta en un 66% después de una dosis única. Los anticonceptivos orales dependen de la concentración: si no hay suficientes en el cuerpo, no pueden proporcionar beneficios anticonceptivos eficaces.

La semaglutida pareció afectar la concentración de la anticoncepción hormonal de manera menos marcada que la tirzepatida, pero los dos medicamentos funcionan de manera similar.

Fuera de la digestión, se sabe que el GLP-1 tiene efectos en otros sistemas fisiológicos. En 2015, **Federico Mallo**, endocrinólogo de la Universidad de Vigo en España, y su equipo publicaron un estudio en el que descubrieron que la administración de GLP-1 a ratas hembra estimulaba la producción de la hormona luteinizante (LH). Se sabe que un aumento de LH desencadena la ovulación tanto en ratas como en humanos. Las ratas que recibieron GLP-1 tuvieron un mayor número de crías viables en comparación con las ratas no tratadas. Los análogos del receptor GLP-1 promueven la fertilidad porque pueden aumentar el pico de LH preovulatorio. Aunque las ratas no son minihumanos, sí tienen ciclos menstruales con fases similares a los de los humanos.

En un estudio de *Nature Metabolism* publicado el 20 de mayo de 2024, un equipo con sede en China identificó una especie de bacteria intestinal que regula la producción natural de GLP-1 en ratones. La bacteria *Bacteroides vulgatus* suprimió la producción de la hormona GLP-1, alterando la función ovárica en los ratones. Cuando los investigadores trataron a los ratones con un fármaco GLP-1, comenzaron a ovular nuevamente.

El impacto de los medicamentos GLP-1 en la fertilidad es una "conversación de actualidad", dice **Alyse Goldberg**, endocrinóloga y especialista en fertilidad de la Universidad de Toronto en Canadá. Los datos de la revista *JAMA* sugieren que los jóvenes en edad reproductiva toman cada vez más estos medicamentos. De las 162 439 personas de entre 18 y 25 años que obtuvieron una receta de GLP-1 en 2023, más del 75% eran mujeres. Si las personas pierden peso y recuperan la ovulación, existe el riesgo de embarazo si no reciben el asesoramiento adecuado.

Dohrn G. *Nature*, June 26, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02045-w>

Yun, C. et al. *Nature Metab.* 6, 947–962 (2024).

Nuevos fármacos y copias más baratas de agentes anti-obesidad en India y China

En India y China se están creando versiones más baratas de medicamentos de gran éxito contra la obesidad. A medida que las patentes de varios medicamentos para bajar de peso están a punto de expirar, empresas de India y China están compitiendo para fabricar versiones de menor coste que ampliarán el acceso a dichos tratamientos.

Los medicamentos de gran éxito para bajar de peso, como Wegovy, pronto podrían volverse mucho más baratos (y llegar a más personas) gracias a las compañías farmacéuticas chinas e indias. Una larga cola de empresas está desarrollando copias de estos complejos fármacos biológicos, y algunas se apresuran a crear versiones modificadas o mejoradas para competir en el mercado global.

"Existe un enorme potencial para las empresas de India y China que pueden ayudar a crear acceso a estos medicamentos", dice Abhijit Zutshi, director comercial del gigante farmacéutico Biocon, con sede en Bengaluru, India, que supervisa su negocio de genéricos y tiene su sede en Woodbridge, Nueva Jersey. Estas empresas "llevarán medicamentos a los pacientes que los necesiten, a un coste asequible", afirma Guy Rutter, biólogo celular de la Universidad de Montreal, Canadá.

A nivel mundial, mil millones de personas padecen obesidad o sobrepeso, y cientos de millones de ellas viven en India y China. Lei Qian, vicepresidente de desarrollo clínico de Innovent Biologics en Shanghai, China, dice que "la demanda de medicamentos contra la obesidad es muy fuerte" en el país. En los últimos años, una nueva clase de medicamentos para bajar de peso ha arrasado en el mundo. Funcionan imitando una hormona natural llamada péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). El GLP-1 no sólo regula los niveles de azúcar en sangre, sino que también se une a receptores en el cerebro que controlan el apetito y a receptores en el intestino que retardan la digestión y contribuyen a la sensación de saciedad.

En 2014, la FDA aprobó la primera clase de medicamentos GLP-1 para bajar de peso. La liraglutida, comercializada como Saxenda por Novo Nordisk, con sede en Bagsværd, Dinamarca, es una inyección diaria que puede provocar una pérdida de peso corporal promedio del 8% después de un año.

La próxima generación de estos medicamentos requirió menos inyecciones y condujo a una mayor pérdida de peso. En 2021, la FDA aprobó la semaglutida, vendida como Wegovy por Novo Nordisk, como tratamiento para bajar de peso, y en 2023 aprobó la tirzepatida, comercializada como Zepbound por Eli Lilly, con sede en Indianápolis, Indiana. La tirzepatida imita el GLP-1 y otra hormona que estimula la secreción de insulina, conocida como polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

La semaglutida y la tirzepatida son inyecciones semanales que pueden inducir una reducción media del peso corporal de entre el 12% y el 18%. Además de sus efectos adelgazantes, estos fármacos se comercializan con diferentes marcas, como Ozempic, como tratamiento para la diabetes tipo 2. Los ensayos clínicos también han demostrado que pueden reducir el riesgo de insuficiencia renal, controlar la inflamación y proteger contra problemas cardíacos graves.

Pero los medicamentos son caros: las inyecciones de semaglutida o tirzepatida para un mes pueden costar más de 1000 dólares. Una forma en que las compañías farmacéuticas indias y chinas planean reducir ese precio es desarrollando biosimilares, versiones más baratas de costosos medicamentos de marca. A diferencia de los genéricos, que son copias exactas de medicamentos de marca sintetizados químicamente, los biosimilares se parecen mucho a su producto de referencia y se derivan de organismos vivos modificados, como la levadura.

Las empresas se están preparando para lanzar versiones biosimilares de medicamentos GLP-1 cuando se levanten las protecciones de patentes en diferentes mercados. En China, la patente de la liraglutida

ya expiró y la de la semaglutida expirará en 2026 en India y China. Las empresas también están innovando en la forma de sintetizar los medicamentos, llenar los viales y fabricar los dispositivos de inyección, dice Zutshi, cuya empresa se centra en el desarrollo de biosimilares para el mercado global. Aún no se han aprobado biosimilares para bajar de peso en la India, pero Glenmark Pharmaceuticals en Mumbai, India, lanzó en enero Lirafit, un biosimilar de liraglutida, para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Glenmark dijo en un comunicado de prensa que, a unas 100 rupias por día (1.20 dólares estadounidenses), Lirafit cuesta un 70% menos que las terapias existentes. Biocon también ha desarrollado un biosimilar de liraglutida, que fue aprobado por el regulador de medicamentos del Reino Unido para la diabetes tipo 2 en marzo, pero su producto aún no está en el mercado. Biocon dice que está desarrollando biosimilares de semaglutida para lanzarlos en países seleccionados a partir de 2026.

La administración de medicamentos de China aprobó dos medicamentos GLP-1 producidos por empresas chinas para bajar de peso. El primero es un biosimilar de liraglutida comercializado como Liluping, fabricado por Huadong Medicine en Hangzhou. El segundo es la beinaglutida, comercializada como Feisumei por Benemae Pharmaceutical Corporation en Shanghai.

Varias empresas en China están listas para lanzarse al mercado de semaglutida tan pronto como las patentes expiren en 2026. Media docena de empresas han lanzado ensayos clínicos de última etapa con inyecciones de semaglutida. Uno de ellos, Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering, ha completado los ensayos clínicos de última fase de su biosimilar de semaglutida para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y podría ser el primero en entrar en el mercado chino. Una decisión judicial pendiente sobre si la patente de semaglutida se aplica en China podría hacer que estos medicamentos ingresen al mercado incluso antes. Se espera que este año comiencen los ensayos de última etapa para el biosimilar de semaglutida de la compañía dirigido a la pérdida de peso.

Más allá de los biosimilares, empresas de India y China también están desarrollando nuevos medicamentos contra la obesidad. Por ejemplo, Sun Pharmaceuticals, con sede en Mumbai, ha desarrollado una molécula llamada GL0034 que tiene ligeros ajustes en su química que la distinguen de la semaglutida y alteran la forma en que interactúa con las células secretoras de insulina y las células nerviosas.

Los ensayos clínicos en etapa inicial de GL0034 han sido "muy alentadores", dice Rajamannar Thennati, vicepresidente ejecutivo de Sun Pharma, con sede en Vadodara, India. Los resultados en tres docenas de participantes muestran que dosis altas pueden conducir a reducciones de peso corporal de hasta un 10% después de dos meses, según un comunicado de prensa, pero Thennati dice que la molécula podría tardar hasta cinco años en llegar al mercado.

Sun Pharma también se encuentra en las primeras etapas del desarrollo de un fármaco de doble objetivo para competir con la tirzepatida. Su estructura es lo suficientemente diferente como para ser patentada, dice Rutter.

Otro fármaco mejorado podría llegar al mercado chino incluso antes. Innovent se ha asociado con Eli Lilly para desarrollar una molécula llamada Mazdutide que imita tanto el GLP-1 como la hormona glucagón, que estimula la producción de glucosa. El glucagón ayuda a aumentar el metabolismo y mejora la quema de tejido graso. Los resultados de los ensayos clínicos en etapa avanzada de Mazdutide se anunciarán en la reunión de la Asociación Estadounidense de Diabetes en Orlando, Florida. Los datos preliminares sugieren que algunos participantes del ensayo que tomaron dosis altas perdieron alrededor del 19% de su peso corporal después de casi un año. Mazdutide será aprobado para perder peso por el regulador de medicamentos de China en la primera mitad de 2025, lo que lo convertiría en el primero de esta clase de medicamentos de doble objetivo en ser aprobado a nivel mundial.

Mallapaty S. Nature 630, 797-798 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02044-x>.

Artemisininas en Ovario Poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico es una afección endocrina común en mujeres en edad reproductiva. Sus manifestaciones incluyen exceso de andrógenos y otros cambios hormonales, alteraciones del ciclo menstrual, infertilidad y anomalías metabólicas. Las artemisininas son compuestos de origen vegetal que son más conocidos por sus propiedades antipalúdicas, pero también se ha demostrado que tienen algunos efectos metabólicos beneficiosos. **Liu y cols.** demostraron que las artemisininas también pueden aliviar las manifestaciones endocrinas del síndrome de ovario poliquístico en múltiples modelos de roedores y en pacientes humanos, lo que sugiere un enfoque potencial para tratar múltiples facetas de este trastorno endocrino.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), un trastorno endocrino reproductivo prevalente que afecta del 10 al 13% de las mujeres en edad reproductiva, se caracteriza por hiperandrogenemia, disfunción ovulatoria, morfología del ovario poliquístico y, a menudo, por trastornos metabólicos asociados. El exceso de andrógenos es un factor clave que impulsa las características fenotípicas del síndrome de ovario poliquístico. A pesar de la alta prevalencia del SOP, las intervenciones farmacológicas para un síndrome tan complicado enfrentan desafíos sustanciales. Las opciones de tratamiento disponibles actualmente para el síndrome de ovario poliquístico son limitadas y se adaptan principalmente al tratamiento de síntomas específicos. En consecuencia, existe una necesidad imperiosa y urgente de desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras.

La artemisinina, derivada de las plantas *Artemisia*, es ampliamente reconocida por su eficacia contra la malaria. La artemisinina y sus derivados poseen la capacidad de mejorar el gasto energético y la sensibilidad a la insulina mediante la activación de adipocitos termogénicos, protegiendo así contra la obesidad y los trastornos metabólicos inducidos por la dieta. En este estudio, los autores exploraron el potencial terapéutico de las artemisininas en modelos de roedores similares al SOP y en pacientes humanos con SOP mediante la evaluación del efecto de los derivados de la artemisinina sobre el nivel de testosterona, el ciclo estral y la morfología del ovario poliquístico. Utilizando enfoques *in vitro* e *in vivo*, investigaron el impacto de las artemisininas en la síntesis de testosterona ovárica. Se identificó el objetivo directo de las artemisininas para dilucidar el mecanismo que rige la regulación de la síntesis de testosterona por las artemisininas.

Los autores descubrieron que el arteméter, análogo de la artemisinina, mostró mejoras considerables en la hiperandrogenemia, los ciclos estrales irregulares, la morfología del ovario poliquístico y la baja fertilidad en los modelos de roedores similares al síndrome de ovario poliquístico. Las artemisininas inhibieron la hiperandrogenemia al reprimir la síntesis de testosterona ovárica. El análisis proteómico cuantitativo relativo reveló que el citocromo P450, familia 11, subfamilia A, miembro 1 (CYP11A1), la enzima que cataliza el paso inicial de la síntesis de andrógenos, es la proteína más notablemente disminuida afectada por las artemisininas. Investigaciones adicionales demostraron que las artemisininas inducían la degradación de CYP11A1, lo que llevaba a la inhibición de la síntesis de andrógenos ováricos. Este efecto inhibitorio disminuyó en ausencia de CYP11A1. Mecánicamente, las artemisininas se dirigieron directamente a la lon peptidasa 1 (LONP1), mejorando la interacción entre LONP1 y CYP11A1 y promoviendo la degradación de CYP11A1 catalizada por LONP1. Por el contrario, el inductor androgénico interrumpió la unión entre LONP1 y CYP11A1; además, LONP1 estaba regulado negativamente en el síndrome de ovario poliquístico, lo que provocaba niveles elevados de CYP11A1 y un aumento de la síntesis de andrógenos. Las simulaciones de acoplamiento de proteínas y los experimentos funcionales posteriores sugirieron que el efecto inhibitorio de las artemisininas sobre el nivel de CYP11A1 dependía en gran medida de su unión directa al dominio proteolítico de LONP1. De acuerdo con la función de las artemisininas, la sobreexpresión de LONP1 suprimió fuertemente la producción de andrógenos en el ovario. Por último, se realizó un ensayo clínico piloto para confirmar los efectos terapéuticos de las artemisininas en pacientes con SOP. El tratamiento con dihidroartemisinina mejoró eficazmente la hiperandrogenemia, redujo los niveles de hormona

antimülleriana, mejoró la morfología del ovario poliquístico y contribuyó a la normalización de la menstruación en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Estos datos demostraron la eficacia de las artemisininas para aliviar los síntomas asociados con el síndrome de ovario poliquístico tanto en modelos de roedores como en pacientes humanos. Las artemisininas se unen directamente a LONP1, iniciando la interacción entre LONP1 y CYP11A1, que a su vez promueve la degradación de CYP11A1, inhibiendo posteriormente la síntesis de andrógenos ováricos y frenando el síndrome de ovario poliquístico. Por el contrario, el inductor androgénico interrumpe la interacción LONP1-CYP11A1 y agrava el síndrome de ovario poliquístico. En general, estos hallazgos resaltan el potencial prometedor de las artemisininas como fármacos eficaces para el tratamiento integral del síndrome de ovario poliquístico. Este descubrimiento ilumina una interacción previamente desconocida entre LONP1 y CYP11A1 que es mejorada por las artemisininas para regular la síntesis de andrógenos, abriendo vías para la intervención en el síndrome de ovario poliquístico al abordar la interacción LONP1-CYP11A1.

Liu Y et al. Artemisinins ameliorate polycystic ovarian syndrome by mediating LONP1-CYP11A1 interaction. Science, 2024; Vol 384, Issue 6701. DOI: [10.1126/science.adk5382](https://doi.org/10.1126/science.adk5382)



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

A vueltas con COVID persistente

¿Qué causa el COVID prolongado? Un estudio encuentra que los anticuerpos de personas con esta condición debilitante desencadenan síntomas similares en ratones. Los anticuerpos aislados de personas con COVID prolongado aumentan la sensibilidad al dolor y reducen el movimiento en ratones cuando se transfieren a los animales, según muestra una investigación. Los hallazgos sugieren que los anticuerpos podrían provocar algunos síntomas de COVID prolongado, aunque no está claro cómo funciona ese proceso y los resultados deberán replicarse en estudios más amplios.

Investigaciones anteriores han insinuado que el COVID prolongado podría ser causado, al menos en parte, por autoanticuerpos: anticuerpos rebeldes que genera una persona y que atacan su propio sistema inmunológico o sus propios tejidos. Pero quedaba una gran pregunta: “¿Es realmente causal?” cuestiona **Jeroen den Dunnen**, investigador de enfermedades infecciosas del Centro Médico de la Universidad de Ámsterdam. En otras palabras, ¿los autoanticuerpos causan síntomas prolongados de COVID o simplemente se generan en respuesta a una infección prolongada por COVID? Junto con sus colegas, den Dunnen llevó a cabo el último estudio para obtener una respuesta.

Los científicos estiman que alrededor del 10% al 20% de las personas infectadas con el coronavirus SARS-CoV-2 desarrollarán COVID prolongado, una afección grave cuyos síntomas, que incluyen fatiga intensa, confusión mental debilitante y dolor crónico, persisten durante al menos tres meses después de la infección inicial. La afección afecta al menos a 65 millones de personas en todo el mundo, pero los investigadores aún comprenden poco sus causas y no existen tratamientos probados. El COVID prolongado aún no tiene cura, por eso estos pacientes recurren a la investigación. Algunos estudios sugieren que el COVID prolongado podría ser causado por la persistencia del SARS-CoV-2 en el cuerpo. Otros indican que podría surgir de pequeños coágulos de sangre que bloquean los vasos sanguíneos y limitan el intercambio de oxígeno en el cuerpo de una persona. Y luego está la hipótesis de los autoanticuerpos. Para explorar ese mecanismo, Dunnen y sus compañeros de trabajo recolectaron anticuerpos IgG (el tipo de anticuerpo más común en los fluidos corporales humanos) de sangre extraída de 34 personas. Los participantes tenían una edad promedio de 43 años y desarrollaron COVID prolongado después de haber tenido infecciones leves por SARS-CoV-2 durante los dos primeros años de la pandemia. La mayoría de los participantes en el estudio, que se publicó el mes pasado en bioRxiv, experimentaron fatiga y dolor crónico y tuvieron que ausentarse del trabajo debido a su condición. Los investigadores asignaron a los participantes a grupos según las concentraciones de diversas proteínas inflamatorias en su sangre y reunieron anticuerpos de los miembros de cada grupo. Luego inyectaron a cada ratón uno de los grupos.

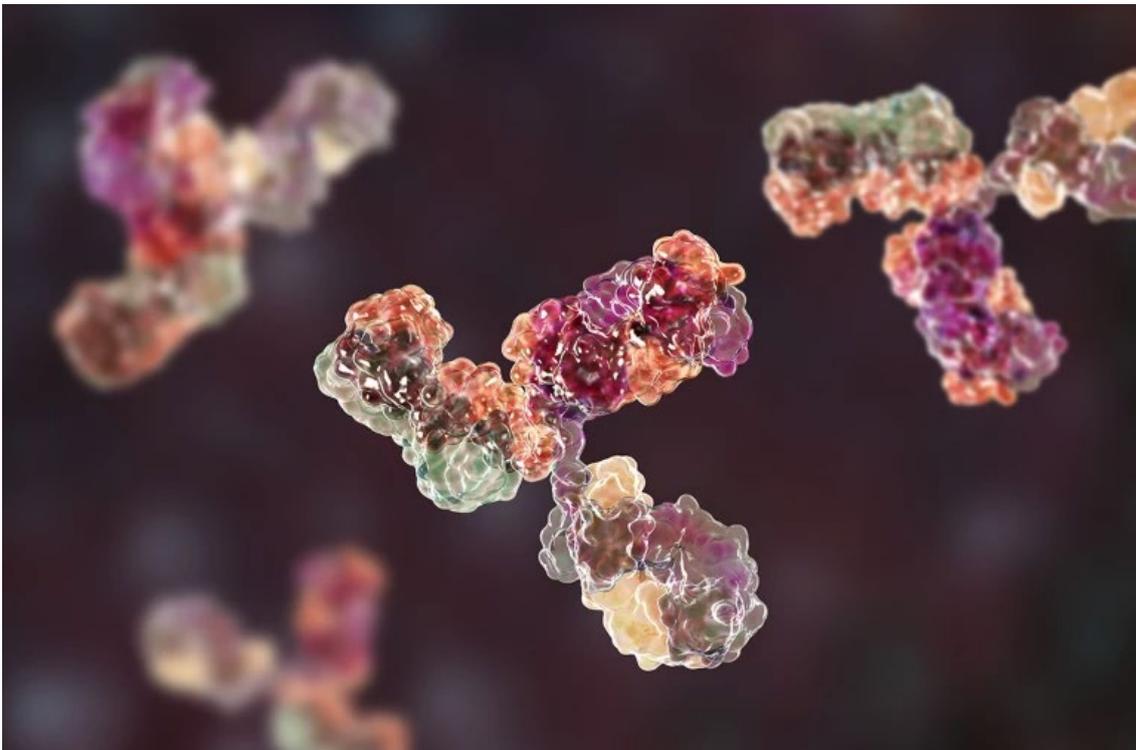
Los diversos grupos de anticuerpos tuvieron distintos efectos sobre la percepción del dolor y la actividad motora en los ratones, dice el coautor **Niels Eijkelkamp**, inmunólogo del Centro Médico Universitario de Utrecht en los Países Bajos. Los investigadores descubrieron que los ratones inyectados con anticuerpos de dos grupos de personas con COVID prolongado eran más sensibles a ser pinchados en la pata que los ratones inyectados con anticuerpos de personas que se habían recuperado completamente de COVID-19 leve. Sin embargo, no hubo cambios en la función motora entre estos dos grupos y el grupo de control. Pero cuando se les administraron anticuerpos de un tercer grupo de personas con COVID prolongado, los ratones que caminaron durante media hora cubrieron un 40% menos de distancia, en promedio, que los animales del grupo de control. Y este grupo de animales no tuvo cambios en la sensibilidad al dolor en comparación con los animales de control. Esto sugiere que los anticuerpos de personas con COVID prolongado pueden desencadenar una variedad de síntomas en ratones, dice Eijkelkamp. Él y sus colegas creen que los anticuerpos podrían causar tales efectos al atacar el tejido sano.

En un seminario web organizado el mes pasado por Solve M.E., una organización sin fines de lucro con sede en Glendale, California, que apoya la investigación de enfermedades posteriores a la infección, **David Putrino**, especialista en COVID desde hace mucho tiempo en la Escuela de Medicina

Icahn en Mount Sinai en la ciudad de Nueva York, discutió los resultados de un estudio similar, en el que los investigadores inyectaron a ratones anticuerpos IgG de personas con COVID prolongado. Estos ratones tenían una mayor sensibilidad al dolor en comparación con los que recibieron anticuerpos de personas sanas.

Si los hallazgos se confirman, los médicos podrían considerar excluir de las donaciones de sangre a las personas con COVID prolongado, dice **Davide Robbiani**, inmunólogo del Instituto de Investigación en Biomedicina de Bellinzona, Suiza. Pero los resultados también podrían presentar un nuevo modelo animal para estudiar la COVID prolongada, afirma **Pretorius**, que ahora colabora con den Dunnen y Eijkelkamp para investigar el papel de los microcoágulos en la enfermedad.

Danny Altmann, inmunólogo del *Imperial College* de Londres, es más escéptico. “Cosas como el COVID prolongado son muy, muy difíciles de reiterar en modelos animales”, y no está claro hasta qué punto los síntomas observados en ratones reflejan realmente lo que está sucediendo en los humanos.



Modelo informático de la estructura secundaria de la inmunoglobulina G (IgG) que adopta forma de Y de igual longitud. Los anticuerpos IgG tomados de personas con COVID prolongado e inyectados en ratones dan a los animales síntomas como aumento de la sensibilidad al dolor y reducción de la función motora. Crédito: Kateryna Kon/Science Photo Library

Wong C. *Nature* 630, 798-799 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02010-7>

Chen, H.-J. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2024.05.30.596590> (2024).

Zuo, W. et al. *Lancet Infect. Dis.* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00171-3) (2024).

Vacunas duales COVID-Influenza

El primer gran ensayo sugiere que un fármaco de ARNm brinda una mejor protección contra el SARS-CoV-2 y los virus de la influenza que las inyecciones de un solo objetivo. Los laboratorios farmacéuticos están investigando nuevas aplicaciones para la tecnología de vacunas de ARNm, y Moderna espera integrar la inmunización contra el COVID-19, la influenza y el virus respiratorio sincitial en una sola inyección.

Moderna, con sede en Cambridge, Massachusetts, dijo a principios de este mes que había completado con éxito los ensayos clínicos de fase III para el fármaco, que, al igual que las vacunas pioneras contra el COVID-19 de la compañía, se basa en ARNm. En una declaración a sus inversores, Moderna dijo que la vacuna era más eficaz para proporcionar inmunidad a adultos mayores de 50 años que las inyecciones contra la gripe y el COVID-19. Moderna ahora planea buscar la aprobación de la FDA para llevar la vacuna al mercado.

Las vacunas combinadas pueden tener grandes beneficios para la salud pública, pero su desarrollo suele llevar mucho tiempo y ser costoso. El último y rápido éxito de Moderna muestra que el ARNm puede ayudar a superar algunas de estas dificultades, afirma **James Thaventhiran**, inmunólogo clínico de la Universidad de Cambridge, Reino Unido.

La vacunación ayuda a las personas a desarrollar inmunidad contra una enfermedad al exponer sus células inmunes a un antígeno, como una proteína, un fragmento de ADN o incluso un organismo patógeno completo que ha sido inactivado. Cuando aparece el patógeno real, el sistema inmunológico puede reconocer rápidamente la amenaza y generar resistencia.

Crear antígenos es un proceso difícil y la combinación de diferentes antígenos en una vacuna aumenta aún más su complejidad. Los componentes químicos que componen las vacunas de un solo objetivo a veces pueden reaccionar entre sí cuando se combinan, corriendo el riesgo de hacer que los medicamentos individuales sean menos efectivos. Sin embargo, las vacunas basadas en ARNm no enfrentan tantos obstáculos porque los componentes farmacológicos de diferentes antígenos tienden a ser los mismos.

El ARNm es una molécula formada por ácidos nucleicos y su objetivo principal es indicar a las células qué proteínas producir. Las vacunas basadas en ARNm inyectan ARNm en las células para producir copias de antígenos que el sistema inmunológico puede reconocer. Entonces, en lugar de tener que producir un montón de componentes diferentes, las vacunas de ARNm simplemente envuelven un conjunto de instrucciones en una capa de lípidos y luego las envían al cuerpo para que las células produzcan sus propios antígenos. El resultado es una fuerte reacción inmune basada en componentes de medicamentos que no compiten entre sí, incluso si se dirigen a diferentes patógenos. Eso podría explicar por qué el riesgo de que las vacunas combinadas sean ineficaces no es un problema con la nueva vacuna contra la influenza COVID porque la inyección parece estimular la inmunidad más que las inmunizaciones individuales.

El código de la vacuna también se puede cambiar rápidamente para mantenerse al día con las variantes en evolución. Uno de los problemas de las vacunas contra la influenza actuales que no contienen ARNm es que el antígeno se cultiva en huevos de gallina, un proceso que lleva seis meses. Durante ese tiempo, el virus puede mutar y cambiar. Por el contrario, con el ARN, literalmente se necesitan semanas para crear una nueva variante.

Los investigadores han estado probando el límite de la cantidad de instrucciones de antígenos que pueden caber en una vacuna de ARNm; un grupo ha adaptado las instrucciones de ARNm para las 20 variantes de la gripe en una capa lipídica. Moderna espera agregar el virus respiratorio sincitial (VRS),

que causa síntomas similares a los del resfriado, como tercer patógeno a su par actual COVID-influenza.

La aceptación de la dosis de refuerzo contra la COVID-19 ha disminuido en Estados Unidos desde las primeras rondas de vacunación. Sin embargo, hasta este año, alrededor del 47% de los adultos han recibido la vacuna contra la gripe, según el Centro para el Control de Enfermedades de EE. UU. Combinar las vacunas podría ayudar a garantizar que más personas estén protegidas contra la COVID-19.

Y de cara al futuro, las vacunas combinadas de ARNm podrían ayudar a reducir la carga de vacunas para los padres de niños pequeños. Actualmente, los bebés son el objetivo principal de las vacunas combinadas disponibles, pero todavía reciben múltiples rondas de inyecciones durante los primeros años de sus vidas. Tener solo unas pocas vacunas, que podrían administrarse al mismo tiempo, también ayudaría a aliviar la carga de la inmunización en las comunidades rurales de los países de bajos ingresos. Los investigadores tendrán que descubrir cómo lidiar con la delicada naturaleza del ARNm para ver cómo estos beneficios se expanden fuera de las naciones de altos ingresos.

Kreier F. Nature, 28 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02121-1>.

Los viajes pagados no promueven la vacunación en Estados Unidos

Es probable que fomentar la vacunación rutinaria contra la COVID-19 sea un desafío político crucial en las próximas décadas. Para evitar cientos de miles de hospitalizaciones y muertes innecesarias, la adopción deberá ser mayor que en el otoño de 2022 o 2023, cuando menos de una quinta parte de los estadounidenses recibieron vacunas de refuerzo. Una forma de fomentar la vacunación es eliminar la fricción de los obstáculos del transporte. Investigaciones anteriores han demostrado que la fricción puede dificultar el seguimiento y que las personas que viven más lejos de los lugares de vacunación contra la COVID-19 tienen menos probabilidades de vacunarse. Sin embargo, se desconoce el valor de proporcionar transporte gratuito de ida y vuelta a los lugares de vacunación. **K.L. Milkman et al.** muestran que ofrecer a las personas viajes gratuitos de ida y vuelta en Lyft a las farmacias no tiene ningún beneficio más allá de enviarles mensajes de texto con información conductual recordándoles que se vacunen. Esto lo determinaron realizando un megaestudio con millones de pacientes de CVS Pharmacy en los Estados Unidos para probar los efectos de (1) viajes gratuitos de ida y vuelta en Lyft a CVS Pharmacy para citas de vacunación y (2) siete conjuntos diferentes de mensajes recordatorios de vacunas basados en el comportamiento. Estos resultados sugieren que ofrecer viajes gratuitos a los sitios de vacunación a personas previamente vacunadas no es una buena inversión en los Estados Unidos, contrariamente a las altas expectativas de los pronosticadores tanto expertos como no especializados. En cambio, a las personas en los Estados Unidos se les deberían enviar recordatorios de vacunación contra el COVID-19 con información conductual, que aumentaron la dosis de refuerzo de COVID-19 de 30 días en un 21% (1.05 puntos porcentuales) y se extendieron para aumentar las vacunas contra la influenza de 30 días en un 8%. (0.34 puntos porcentuales) en este megaestudio. Se necesitan pruebas más rigurosas de las intervenciones para promover la vacunación para garantizar que se implementen ampliamente soluciones basadas en evidencia y que se suspendan las herramientas ineficaces, pero intuitivamente atractivas.

Milkman, K.L., Ellis, S.F., Gromet, D.M. et al. Megastudy shows that reminders boost vaccination but adding free rides does not. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07591-x>

Lolamicina: Un antibiótico gramnegativo selectivo que protege el microbioma intestinal

Las infecciones causadas por patógenos gramnegativos son cada vez más prevalentes y normalmente se tratan con antibióticos de amplio espectro, lo que provoca una alteración del microbioma intestinal y susceptibilidad a infecciones secundarias. Existe una necesidad crítica de antibióticos que sean selectivos tanto para las bacterias Gram negativas como para las Gram positivas, así como para las bacterias patógenas sobre las bacterias comensales. **Kristen A. Muñoz y colegas** reportaron el diseño y descubrimiento de la lolamicina, un antibiótico específico para Gram negativos dirigido al sistema de transporte de lipoproteínas. La lolamicina tiene actividad contra un panel de más de 130 aislados clínicos resistentes a múltiples fármacos, muestra eficacia en múltiples modelos de ratón de neumonía aguda e infección por septicemia y protege el microbioma intestinal en ratones, previniendo la infección secundaria por *Clostridioides difficile*. La muerte selectiva de bacterias gramnegativas patógenas por lolamicina es una consecuencia de la baja homología de secuencia para el objetivo en bacterias patógenas versus comensales. Esta estrategia doblemente selectiva puede ser un modelo para el desarrollo de otros antibióticos preservadores del microbioma.

La perturbación del microbioma intestinal resultante del tratamiento con antibióticos puede provocar una mayor vulnerabilidad a la colonización de patógenos oportunistas como *C. difficile*, así como un mayor riesgo de anomalías gastrointestinales, renales y hematológicas. La gran mayoría de los antibióticos clínicamente aprobados matan sólo las bacterias Gram positivas (antibióticos sólo Gram positivos) o matan tanto las bacterias Gram positivas como las Gram negativas (antibióticos de amplio espectro). En particular, las encuestas que evalúan una gran cantidad de antibióticos diferentes contra una variedad de bacterias comensales muestran que esencialmente todos estos medicamentos tienen un efecto nocivo sobre los comensales intestinales, y la disbiosis intestinal se ha relacionado tanto con los antibióticos grampositivos únicamente como con los de amplio espectro. Por ejemplo, el tratamiento con fluoroquinolonas produce disminuciones rápidas y significativas en la riqueza y diversidad taxonómica, y otras clases de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas y β -lactámicos) se asocian con pérdidas profundas de simbiontes intestinales. Incluso una exposición breve al antibiótico grampositivo clindamicina produce cambios duraderos en el microbioma intestinal, lo que afecta la composición taxonómica y provoca la selección de genes de resistencia, detectables hasta dos años después de la dosificación.

Actualmente, el efecto de los antibióticos sólo gramnegativos sobre la perturbación del microbioma sigue sin estar claro, ya que hay muy pocos de estos compuestos. El descubrimiento de tales compuestos es un desafío, ya que la mayoría de los posibles objetivos de los antibióticos se comparten entre bacterias Gram positivas y Gram negativas. Como el microbioma intestinal está compuesto por una fracción significativa de bacterias Gram negativas (hasta un 47% en algunas encuestas), se esperaría que los compuestos que matan indiscriminadamente a las bacterias Gram negativas indujeran una disbiosis intestinal significativa. Por ejemplo, la colistina, un antibiótico poco común sólo gramnegativo que está clínicamente aprobado, tiene actividad antibacteriana contra algunos comensales del intestino humano y se ha demostrado que causa diarrea y colitis pseudomembranosa asociadas a *C. difficile*. Además de sus efectos sobre el microbioma, la neurotoxicidad y nefrotoxicidad asociadas con la colistina complican su uso en la clínica y, por lo tanto, la colistina normalmente se utiliza sólo como antibiótico de último recurso.

Muñoz, K.A., Ulrich, R.J., Vasan, A.K. et al. A Gram-negative-selective antibiotic that spares the gut microbiome. *Nature* 630, 429–436 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07502-0>

Las infecciones resistentes a los medicamentos tienen más probabilidades de afectar a las mujeres

Las mujeres podrían tener más probabilidades que los hombres de desarrollar infecciones resistentes a los medicamentos, un aspecto poco reconocido de la creciente amenaza de la resistencia a los antimicrobianos, según un estudio global dirigido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El informe revela que más del 70% de los países no reconocen las desigualdades de género en los planes nacionales para abordar las infecciones resistentes a los medicamentos.

El mes pasado, la OMS añadió cuatro patógenos a su lista de bacterias resistentes a los medicamentos que considera más peligrosas para los humanos. La lista, publicada por primera vez en 2017, ayuda a las naciones a dar forma a sus planes de acción contra la resistencia a los antimicrobianos (RAM), que es causada por el uso excesivo y mal uso de antibióticos que lleva a que las bacterias se vuelvan resistentes a los medicamentos a través de mutaciones en su ADN.

Los cambios en la lista se basaron en la frecuencia con la que las bacterias causan infecciones, su letalidad y la facilidad con la que se pueden prevenir las infecciones mediante medidas como el lavado de manos, la cuarentena y la vacunación. La OMS añadió tres bacterias estreptocócicas, que causan afecciones que incluyen un tipo de neumonía y una infección similar a la influenza que puede ser fatal en casos extremos, y una variedad altamente resistente de tuberculosis. Los estreptococos están relacionados con una elevada carga de morbilidad, especialmente en los países pobres, y la cepa de tuberculosis es difícil de detectar y muy costosa de tratar.

La revisión de género sugiere que las mujeres, particularmente aquellas en entornos de bajos recursos, podrían tener un mayor riesgo que los hombres de contraer infecciones resistentes a los medicamentos, debido a factores que incluyen las necesidades de higiene menstrual y la división del trabajo por género. El análisis dará forma al primer informe de la OMS sobre cómo los responsables de la formulación de políticas pueden abordar las desigualdades de género en los esfuerzos por abordar la amenaza global, cuya publicación está prevista para julio.

"La mayoría de los planes de acción nacionales disponibles no mencionan el sexo o el género, y mucho menos lo consideran en el diseño de las intervenciones contra la resistencia a los antimicrobianos", dijo **Zlatina Dobрева**, funcionaria técnica especializada en resistencia a los antimicrobianos de la OMS en Ginebra, Suiza, cuando presentó el informe el mes pasado en la conferencia de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas en Barcelona.

El género influye en la exposición a la infección, la prevención de infecciones, la búsqueda de atención sanitaria y las conductas de autotratamiento, así como en los patrones de prescripción. La OMS realizó la revisión en colaboración con investigadores del Laboratorio de Estrategia Global en Toronto, Canadá. Es imperativo estudiar el género, ya que es uno de los principales determinantes sociales de la salud de la población y de las desigualdades en salud, según **Deepshikha Batheja** de *One Health Trust* en Bengaluru, India, que estudia los factores que influyen en la participación y productividad de las mujeres en el trabajo remunerado. en India, y brindó comentarios a los equipos de la OMS y del Laboratorio de Estrategia Global sobre cómo se llevó a cabo la revisión. "Este es un trabajo excelente y oportuno", dice.

Los investigadores analizaron 130 estudios en inglés centrados en el género y la resistencia a los antimicrobianos, publicados entre 2000 y 2023. Alrededor del 20% de los estudios se centraron en África y casi el 15% en el sudeste asiático.

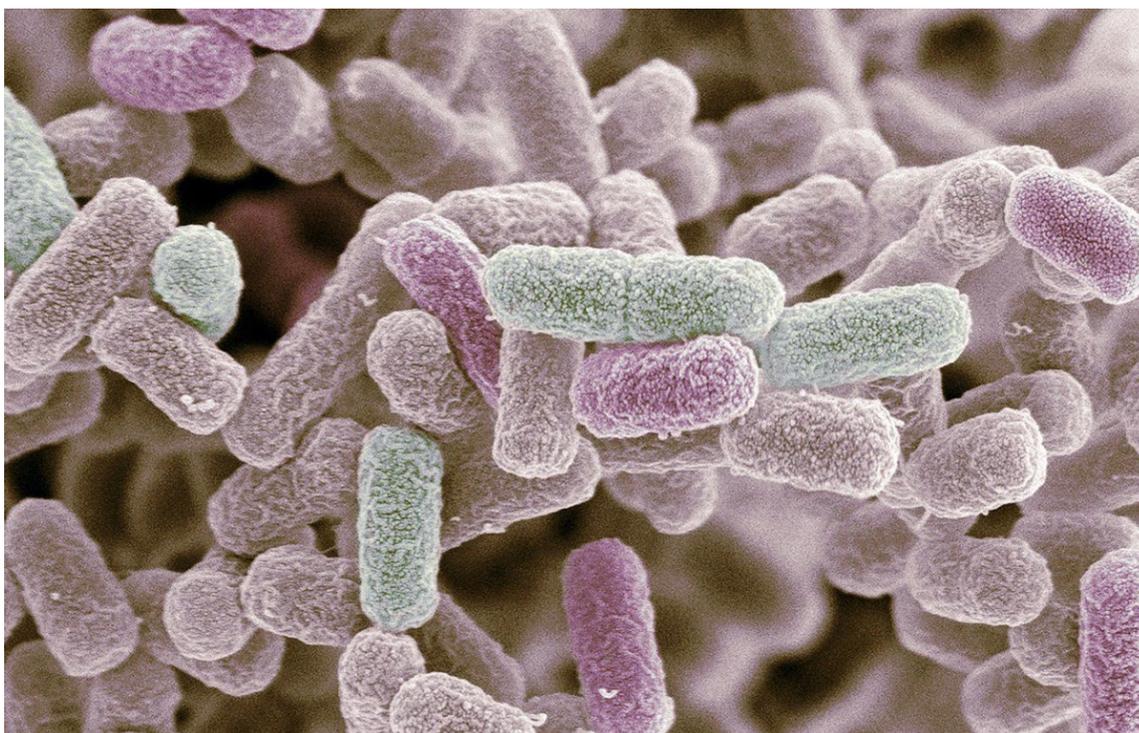
El equipo descubrió que, en las regiones pobres, el acceso inadecuado a agua potable pone a las mujeres y niñas en mayor riesgo que los hombres de sufrir infecciones del tracto urinario resistentes a los medicamentos, debido a las necesidades de higiene menstrual. En estos entornos, las mujeres y

las niñas también suelen ser responsables de ir a buscar agua, preparar alimentos y realizar trabajos agrícolas, lo que aumenta su exposición a patógenos como la *Escherichia coli* resistente a los antibióticos en el agua y los alimentos, y a los antibióticos administrados a los animales.

Las mujeres también tienen más probabilidades de encontrar infecciones resistentes a los medicamentos en hospitales y clínicas, porque normalmente pasan más tiempo en ellos que los hombres. A nivel mundial, las mujeres representan el 70% de los trabajadores de la salud y tienden a ser responsables de tomar decisiones sobre la salud y las vacunas de sus hijos.

Y las tasas más altas de violencia sexual contra las mujeres en comparación con los hombres también las exponen a un mayor riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual resistentes a los medicamentos. En algunas regiones, la falta de independencia financiera y de poder de toma de decisiones que resultan de normas culturales limitan el acceso de las mujeres a los tratamientos para las infecciones. Esto las hace más propensas a autodiagnosticarse y utilizar tratamientos inadecuados que permitan a los microbios persistir y desarrollar resistencia a los medicamentos.

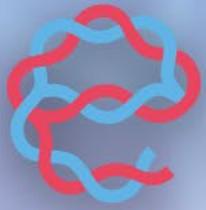
A pesar de los muchos factores que exponen a las mujeres a un mayor riesgo de contraer infecciones resistentes a los medicamentos, no está claro si dichas infecciones son más comunes en las mujeres que en los hombres. Esto se debe a que muchos países no recopilan datos sobre sexo y género cuando rastrean la resistencia a los antimicrobianos.



Micrografía electrónica de barrido en color de la bacteria *Escherichia coli*.

Escherichia coli resistente a los medicamentos es una de las muchas bacterias que las mujeres podrían tener más probabilidades de encontrar que los hombres en algunas regiones, debido a la división del trabajo por género. Crédito: Steve Gschmeissner/Biblioteca de fotografías científicas.

Carissa Wong C. *Nature*, 5 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01476-9>.



euroespes
health

Genómica

Genómica Unicelular

La genómica unicelular ofrece un método poderoso para comprender cómo las variantes influyen en la expresión genética, especialmente en los numerosos tipos de células del cerebro humano. Además, potencialmente puede perfeccionar nuestra comprensión de los mecanismos reguladores que subyacen a los rasgos relacionados con el cerebro. Sin embargo, se necesitan cohortes a escala poblacional con una amplia gama de fenotipos cerebrales para inferir asociaciones clave entre variantes y desarrollar modelos de regulación a escala unicelular.

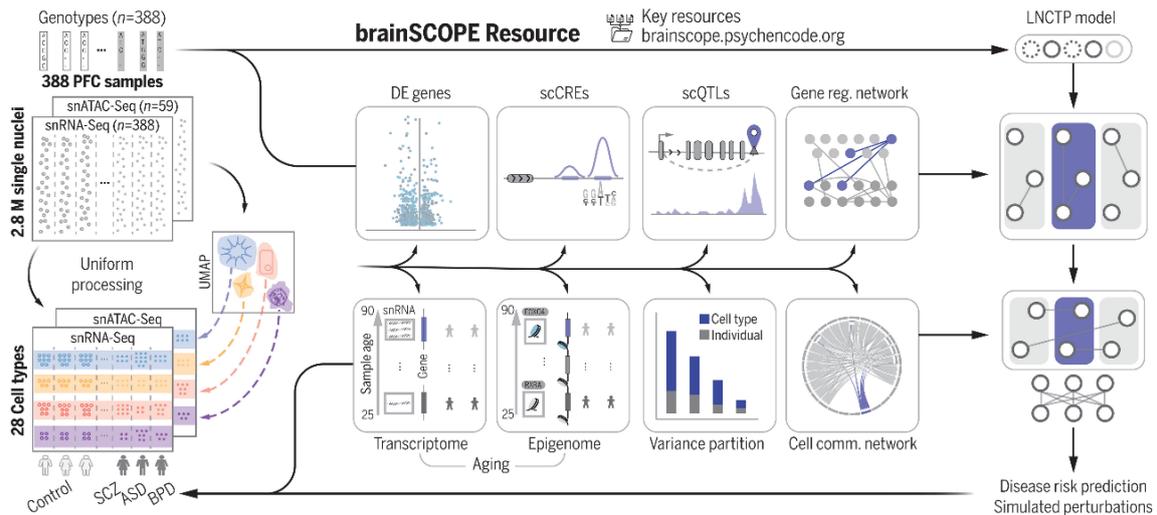
Para abordar esto, el Consorcio PsychENCODE realizó muchos experimentos unicelulares [secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq), snATAC-seq (ATAC, ensayo de cromatina accesible a transposasa) y genotipado snMultiome plus] y análisis computacionales en células prefrontales de muestras de corteza de adultos con una variedad de trastornos relacionados con el cerebro, como esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastorno bipolar y enfermedad de Alzheimer, así como controles.

Prashant S. Emani y colegas del *Program in Computational Biology and Bioinformatics*, y del *Department of Molecular Biophysics and Biochemistry*, de la *Yale University* en New Haven desarrollaron un recurso procesado uniformemente que comprende >2.8 millones de núcleos de 388 individuos (brainscope.psychencode.org). El recurso se basa en la tipificación celular armonizada, con 28 tipos de células neuronales y no neuronales (registradas en BICCN). La división de la variación de la expresión dentro de estos tipos reveló una mayor variabilidad del tipo de célula que la variabilidad interindividual; este patrón se amplificó en neurotransmisores y genes diana de fármacos neurorelacionados, como CNR1.

La integración de los datos de expresión y genotipo reveló >1.4 millones de *loci* de rasgos cuantitativos de expresión unicelular (eQTL), muchos de los cuales no se observaron en conjuntos de datos de expresión genética en masa y un subconjunto de los cuales involucraba variantes relacionadas con trastornos cerebrales. Además, descubrieron que los patrones de expresión entre tipos de células recapitulaban las relaciones espaciales de las neuronas excitadoras en las capas corticales y permitían la identificación de "eQTL dinámicos", con cambios suaves en el efecto regulador en las capas corticales. Los conjuntos de datos de cromatina en el recurso permitieron la identificación de más de 550 000 elementos reguladores cis unicelulares, que se enriquecieron en *loci* vinculados a rasgos relacionados con el cerebro. Combinando conjuntos de datos de expresión, cromatina y eQTL, construyeron redes reguladoras de genes específicas de tipos celulares. En estos, los genes que obstaculizan el flujo de información tendían a ser específicos de tipos de células particulares, a diferencia de los centros. También desarrollaron redes de comunicación entre células, que resaltaron diferencias en las vías de señalización en los trastornos, incluida la señalización Wnt alterada en la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

Desarrollaron un modelo integrador de aprendizaje profundo con capas integradas para genotipos, eQTL y redes regulatorias y de comunicación de célula a célula. El modelo permitió una imputación precisa de la expresión y el fenotipo específicos del tipo celular a partir del genotipo. Priorizaron más de 250 genes de riesgo y objetivos farmacológicos para trastornos relacionados con el cerebro junto con los tipos de células asociados. La perturbación simulada de genes individuales condujo a cambios de expresión previstos que reflejaban los de los casos de enfermedades, lo que sugiere objetivos farmacológicos. Por último, construyeron modelos predictivos para el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer, mostrando, por ejemplo, que la expresión y la cromatina en neuronas específicas eran altamente predictivas de la edad de un individuo.

Este recurso unicelular a escala poblacional para el cerebro humano puede ayudar a facilitar enfoques de medicina de precisión para los trastornos neuropsiquiátricos, especialmente al priorizar genes de seguimiento y objetivos farmacológicos vinculados a los tipos de células.



BrainSCOPE. *snRNA-seq* y *snATAC-seq* de 388 individuos permitieron la evaluación de elementos reguladores (*scCRE*), *eQTL* unicelulares (*scQTL*) y redes reguladoras de genes en todos los tipos de células. Estos se integraron en un modelo (LNCTP, *Linear Network of Cell Type Phenotypes*) para predecir fenotipos y priorizar genes y tipos de células.

Emani PS et al. *Single-cell genomics and regulatory networks for 388 human brains. Science* 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: [10.1126/science.adi5199](https://doi.org/10.1126/science.adi5199).

El genoma más grande encontrado hasta la fecha

Una planta pequeña y sencilla parecida a un helecho esconde algo enorme en su interior: el genoma más grande jamás descubierto, que supera al genoma humano en más de 50 veces. La planta (*Tmesipteris oblancoolata*) contiene la friolera de 160 mil millones de pares de bases, las unidades que forman una cadena de ADN. Eso es 11 mil millones más que el récord anterior, la planta con flores *Paris japonica*, y 30 mil millones más que el pez pulmonado jaspeado (*Protopterus aethiopicus*), que tiene el genoma animal más grande. Los hallazgos fueron publicados en *iScience* a finales de mayo.

El coautor del estudio, **Jaume Pellicer**, biólogo evolutivo del Instituto Botánico de Barcelona, que también co-descubrió el gigantesco genoma de *P. japonica*, había pensado que el descubrimiento anterior estaba cerca del límite de tamaño del genoma.

El campeón genómico del mundo, originario de Nueva Caledonia y los archipiélagos vecinos del Pacífico Sur, es una especie de planta llamada helecho tenedor. Su colosal número de pares de bases plantea dudas sobre cómo la planta gestiona su material genético. Sólo una pequeña proporción del ADN está formada por genes que codifican proteínas, lo que llevó a la coautora del estudio, **Ilia Leitch**, bióloga evolutiva del Real Jardín Botánico de Kew, en Londres, a preguntarse cómo la maquinaria celular de la planta accede a esos fragmentos del genoma entre este enorme marasmo de ADN.

También está la cuestión de cómo y por qué un organismo evolucionó hasta tener tantos pares de bases. Generalmente, tener más pares de bases conduce a una mayor demanda de los minerales que componen el ADN y de energía para duplicar el genoma con cada división celular. Pero si el organismo vive en un entorno relativamente estable con poca competencia, un genoma gigantesco podría no tener un coste elevado.

Esto podría ayudar a proporcionar una explicación, aunque bastante aburrida, para el gran genoma del helecho tenedor podría no ser ni perjudicial ni particularmente útil para la capacidad de la planta para sobrevivir y reproducirse, por lo que el helecho tenedor ha ido acumulando pares de bases con el tiempo. Por ahora, los investigadores sólo pueden especular sobre las respuestas a estas preguntas. El genoma más grande que ha sido secuenciado y ensamblado pertenece al muérdago europeo

(*Viscum album*), con alrededor de 90 mil millones de pares de bases. Las técnicas modernas podrían no ser suficientes para hacer lo mismo con el genoma del helecho horquilla: incluso si se secuencian, todavía existe el desafío computacional de tomar los datos y unirlos de una manera que refleje biológicamente lo que está sucediendo.

Encontrar formas de analizar genomas enormes podría arrojar información crucial sobre cómo el tamaño del genoma influye en dónde pueden crecer los organismos, cómo pueden prosperar en sus entornos y su resiliencia al cambio climático, independientemente de su secuencia específica de ADN. Es sorprendente que una planta diminuta, sin flores, que la mayoría de la gente no se molestaría en detenerse a mirar pueda ofrecer lecciones tan importantes. La belleza de la planta está en el interior.



Varios helechos *Tmesipteris oblancoolata* crecen entre hojas muertas.

La especie *Tmesipteris oblancoolata*, que bate récords, es fácil de pasar desapercibida en el suelo del bosque. Crédito: Pol Fernández

Kozlov M. *Nature*, 31 May, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01567-7>.

Fernández, P. et al. *iScience* <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109889> (2024).

Arquitectura genómica del arroz

El arroz es fundamental para la dieta de los seres humanos en todo el mundo. Como muchos cultivos, es difícil desentrañar los fundamentos genéticos de los rasgos entre líneas altamente endogámicas. **Wei y col.** generaron un conjunto de más de 18 000 líneas de arroz de 16 muestras originales de diversos orígenes geográficos. Plantaron estas líneas en tres entornos diferentes, midieron 16 fenotipos agronómicos y realizaron estudios de asociación de todo el genoma. Los autores descubrieron que la base genética de muchos rasgos es altamente poligénica, identificaron genes causales potenciales y estimaron que los efectos epistáticos eran bastante pequeños. Este estudio proporcionará un gran recurso genético para el futuro estudio y mejora de este cultivo básico.

La base molecular de la variación fenotípica ha sido durante mucho tiempo uno de los esfuerzos centrales de la genética. En las plantas, la mayoría de los rasgos están controlados cooperativamente por múltiples genes. Además de los efectos aditivos de cada gen individual, a menudo existen interacciones genéticas entre genes que conducen a efectos epistáticos complejos. Aunque se han identificado funcionalmente muchos genes, en la mayoría de las plantas sigue faltando una visión global de la arquitectura genética, incluido el número de genes que afectan a un rasgo, así como los efectos genéticos y sus interacciones entre sí.

La llegada de nuevas tecnologías genómicas y métodos de genética cuantitativa ha facilitado enormemente la caracterización de la arquitectura genética. No obstante, el poder se ve fuertemente afectado por el tamaño, la diversidad y la estructura de la población genética utilizada. Las frecuencias alélicas de la mayoría de los genes y sus combinaciones digénicas están muy sesgadas en las poblaciones naturales. Las poblaciones experimentales menos estructuradas pueden dar lugar a combinaciones alélicas más informativas y son más adecuadas para el mapeo genético, la detección de interacciones epistáticas y la evaluación de efectos genéticos. Sin embargo, hasta la fecha, tanto la diversidad genética como el tamaño de la muestra de las poblaciones experimentales en la mayoría de las plantas son relativamente limitados y no suficientes para realizar una caracterización poderosa y confiable.

Los autores desarrollaron una gran población permanente de arroz [18 421 líneas (arroz 18K)], utilizando un enfoque diseñado para reducir la estructura de la población. Generaron conjuntos de genomas de nivel de referencia para los fundadores y obtuvieron genotipos de alta densidad de todas las líneas de arroz 18K mediante la secuenciación del genoma completo. En total, mapearon 1207 *loci* de rasgos cuantitativos (QTL) para 16 rasgos agronómicos y desarrollaron un método de genómica integrada [estudio de asociación de genoma de arroz con gen (RiceG2G)] para priorizar genes causales. De 1207 QTL, el 28.0% contenía genes conocidos. Para el número de panícula y la fecha del encabezado, validaron experimentalmente dos genes causales recientemente identificados, OsMADS22 y OsFTL1. Además, construyeron un interactoma genético utilizando arroz 18K en el que 170 genes enmascarantes estaban implicados en la causa de los efectos genéticos de fondo. Estimaron que los efectos aditivos y epistáticos del QTL identificado explicaban colectivamente el 49.9 y el 2.2% de la variación fenotípica, respectivamente. Por el contrario, se estimó que la heredabilidad genómica que explica los efectos aditivos y epistáticos era del 56.2 y el 8.8%, respectivamente.

El trabajo de mapeo genético sugiere que los genes de rasgos cuantitativos previamente identificados son una pequeña proporción del conjunto total del arroz. Aún se necesitan amplios estudios genómicos cuantitativos y funcionales para diversos rasgos para ampliar aún más la lista de genes. En cuanto a la arquitectura genética general, los efectos aditivos son la fuerza principal en la configuración de los rasgos del arroz y la relación genotipo-fenotipo se vuelve compleja en presencia de numerosas interacciones genéticas. Especialmente, los alelos enmascarantes en pares de epistasis prevalecen en el arroz, lo que genera un efecto de fondo genético significativo. Estos hallazgos mejoran nuestra comprensión de la genética del arroz y de las plantas en general.

Wei X et al. Genomic investigation of 18,421 lines reveals the genetic architecture of rice. Science 2024; Vol 385, Issue 6704, DOI: [10.1126/science.adm8762](https://doi.org/10.1126/science.adm8762).

Sabotaje inmunológico de la Terapia Génica

El sistema inmunológico puede sabotear las terapias genéticas. Las personas tratadas con terapia génica no pueden recibir una segunda dosis por temor a una respuesta inmune peligrosa. Los investigadores esperan encontrar una manera de evitar esto.

Cuando Donavon Decker se ofreció como voluntario para un ensayo de terapia génica, no fue para su propio beneficio. Decker tiene un trastorno muscular genético, pero el ensayo pretendía evaluar sólo la seguridad de la terapia, no su eficacia. Y el tratamiento experimental (un virus que transportaría un gen sano a sus células) se inyectaría en un músculo de su pie y no se esperaba que viajara mucho más lejos. Es más, su respuesta inmune al virus podría descartar futuros tratamientos: un ataque de su sistema inmunológico contra el virus no sólo podría desactivar la terapia sino también dañar a Decker.

Decker pensó en su familia (tenía cuatro hermanas y dos sobrinas con la misma afección, distrofia muscular de cinturas) y se alistó de todos modos. Y pensó que los científicos eventualmente encontrarían una manera de apagar las respuestas inmunes al virus, dando a personas como él acceso a futuras terapias genéticas.

El campo de la terapia génica ha florecido durante la última década, generando una avalancha de aprobaciones oficiales para diversos tratamientos y una creciente cartera de ensayos clínicos. Pero la incapacidad de administrar más de una dosis de un virus que porta genes restauradores limita lo que puede hacer la terapia génica. En la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Terapia Génica y Celular celebrada en Baltimore, Maryland, del 7 al 11 de mayo, los investigadores presentaron innumerables formas potenciales de superar el problema, desde suprimir las respuestas inmunitarias hasta encubrir el virus o excluirlo por completo.

La necesidad de una solución se ha vuelto más clara a medida que los investigadores han aprendido más sobre la terapia génica. Los datos a largo plazo muestran que los efectos de algunas terapias génicas disminuyen con el tiempo; otros podrían necesitar administrarse en dosis múltiples para proporcionar un beneficio significativo incluso a corto plazo. Y muchas personas no son elegibles para participar en ensayos clínicos debido a una exposición previa a virus adenoasociados (AAV), virus relativamente inofensivos que se utilizan en muchas terapias genéticas y que circulan en el medio ambiente.

Estudios realizados en varios países han estimado que entre el 30% y el 70% de la población tiene anticuerpos que pueden neutralizar el AAV. Algunas familias, ansiosas por inscribir a un ser querido en un ensayo clínico, optarán por aislarse durante años para minimizar el riesgo de exposición al AAV.

Los investigadores que trabajan con ratones llevan años buscando fármacos que puedan prevenir las respuestas inmunitarias a la terapia génica. Algunos han estado probando medicamentos que previenen el rechazo después de trasplantes de órganos. Otros están intentando frenar la actividad de las células productoras de anticuerpos llamadas células B.

Pero hasta ahora los resultados han sido decepcionantes.

Un problema podría ser el intenso enfoque en las respuestas de las células B, porque otras células inmunes llamadas células T también son capaces de recordar encuentros pasados con virus.

En la reunión de Baltimore, los investigadores presentaron los resultados de estudios en animales que sugieren que podrían estar en el horizonte métodos más eficaces. **Nicholas Giovannone**, inmunólogo de Regeneron en Tarrytown, Nueva York, describió anticuerpos que se unen y bloquean una proteína importante llamada CD40 utilizada tanto por las células B como por las células T. Los ratones que

recibieron el anticuerpo antes de recibir AAV tenían niveles de anticuerpos contra el virus que eran indistinguibles de los de los ratones a los que no se les había administrado AAV.

Kang y sus colegas también han estado tratando de silenciar las respuestas de las células T desde que descubrieron que su terapia genética experimental para un trastorno pulmonar genético llamado deficiencia de proteína B surfactante podría necesitar ser readministrada para lograr beneficios a largo plazo. En la reunión, Kang informó los resultados de los esfuerzos de su equipo para suprimir las células T y otras respuestas inmunes al AAV mediante la inserción de ciertas secuencias genéticas en el virus. Los investigadores encontraron que una dosis de esta terapia genética mejorada suprimió algunas respuestas inmunes contra el AAV en ratones, pero no todas. Para su sorpresa, una segunda dosis de la terapia génica resultó eficaz contra la enfermedad respiratoria. Es un misterio por qué el enfoque funcionó a pesar de las respuestas inmunes residuales, pero podría tener algo que ver con el hecho de que la terapia se administró directamente en los pulmones, en lugar de en el torrente sanguíneo.

Como suele ser el caso en medicina, en última instancia podría ser necesaria una combinación de enfoques para lograr una nueva dosificación de las terapias genéticas, dice **Julie Crudele**, investigadora de terapia genética de la Universidad de Washington en Seattle. Otros se están centrando en alternativas al AAV. En la reunión, **Chris Wright**, jefe de investigación traslacional de *Ring Therapeutics* en Cambridge, Massachusetts, presentó datos que muestran que una clase de virus llamados anelovirus pueden evadir la detección por parte del sistema inmunológico del ratón, pueden transportar ADN a células de ratón y pueden administrarse varias veces sin peligro. Y muchos investigadores están trabajando en alternativas no virales, como partículas grasas que pueden transportar ADN o ARN al interior de las células, similares a las utilizadas en las vacunas de ARNm contra la COVID-19.

Decker ha decidido tomar el asunto en sus propias manos y está recaudando dinero para lanzar una empresa centrada en métodos no virales de terapia genética. La última vez que le hicieron la prueba de anticuerpos contra el AAV, 14 años después de su ensayo clínico, todavía dio positivo.

A pesar de su frustración, Decker no se arrepiente de su decisión de participar en el ensayo clínico hace 25 años. Dos semanas después de recibir tratamiento, la muerte de un adolescente llamado Jesse Gelsinger en otro estudio de terapia genética hizo que el campo diera vueltas. Se necesitarían años para recuperarse, y Decker está agradecido de haber podido contribuir con datos que podrían haber ayudado a que el campo progresara incluso en tiempos turbulentos.

Ledford H. *Nature* 630, 13-14 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01483-w>

Ingeniería genómica en plantas

Las tecnologías actuales para colocar ADN nuevo en ubicaciones específicas de los genomas de las plantas son de baja frecuencia y propensas a errores, y esta ineficiencia obstaculiza los enfoques de edición del genoma para desarrollar cultivos mejorados. A menudo considerados “parásitos” del genoma, los elementos transponibles (TE) evolucionaron para insertar su ADN sin problemas en los genomas. Los TE eucariotas seleccionan su sitio de inserción en función de las preferencias por los contextos de cromatina, que difieren para cada tipo de TE. **Peng Liu y colegas** del *Donald Danforth Plant Science Center* de St Louis, MO, desarrollaron una herramienta de ingeniería del genoma que controla el sitio de inserción del TE y la carga entregada, aprovechando la capacidad natural del TE para escindir e insertar con precisión en el genoma. Inspirándose en las transposasas asociadas a CRISPR que apuntan a la transposición de manera programable en bacterias, fusionaron la proteína transposasa Pong de arroz con las nucleasas programables Cas9 o Cas12a. Los autores demostraron la inserción dirigida de secuencia específica (guiada por el ARNg CRISPR) de elementos potenciadores, un marco de lectura abierto y un casete de expresión génica en el genoma de la planta

modelo Arabidopsis. Luego tradujeron este sistema a la soja, un importante cultivo mundial que necesita tecnología de inserción específica. Con ello diseñaron un "parásito" TE en un conjunto de herramientas utilizable y accesible que permite dirigir secuencias específicas de ADN personalizado a genomas de plantas.

Liu, P., Panda, K., Edwards, S.A. et al. *Transposase-assisted target-site integration for efficient plant genome engineering. Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07613-8>

Edición genómica a gran escala

Se han descubierto enzimas recombinasas guiadas por ARN que presagian un nuevo capítulo en la edición del genoma: permiten la inserción, inversión o eliminación de secuencias largas de ADN en posiciones del genoma especificadas por el usuario.

Una antigua aspiración de los biólogos ha sido desarrollar métodos programables para reordenar largas secuencias de ADN en los genomas. Esta capacidad permitiría insertar, invertir, eliminar o mover secuencias de ADN a escala de kilobases a ubicaciones del genoma especificadas por el usuario en las células en un solo paso. Por lo tanto, se han estudiado intensamente las enzimas recombinasa y transposasa que median en los reordenamientos genómicos de secuencias grandes, pero ha sido un desafío reprogramar estas enzimas para que se dirijan con precisión a los sitios genómicos especificados por el usuario. Dos artículos publicados en *Nature* informan ahora sobre la caracterización de recombinasas que están guiadas por una molécula de ARN "puente" y, por lo tanto, pueden reprogramarse para permitir nuevas capacidades de edición del genoma.

Las enzimas recombinasas que se dirigen a grandes secuencias de donantes de ADN para su integración en sitios genómicos diana que constan de aproximadamente 30 a 50 pares de bases son particularmente atractivas para las tecnologías de modificación del genoma. Estas proteínas reconocen secuencias de ADN formando extensas interacciones entre proteína y ADN. Sin embargo, este modo de reconocimiento es complejo, lo que dificulta la reprogramación de las enzimas para que se unan específicamente a otras secuencias.

La identificación de miles de recombinasas que en conjunto se dirigen a una amplia gama de secuencias, combinada con enfoques emergentes de ingeniería de proteínas ha ampliado sustancialmente la caja de herramientas de las recombinasas. Sin embargo, las recombinasas que podrían reprogramarse completamente han resultado difíciles de alcanzar. El descubrimiento de recombinasas que utilizan moléculas de ARN fácilmente personalizadas para reconocer objetivos de ADN podría obviar los desafíos clave de la caja de herramientas existente, justo cuando los ARN guía reprogramables de las enzimas CRISPR-Cas que escinden el ADN marcaron el comienzo de una nueva era de edición del genoma.

En este contexto revisten especial interés las secuencias de ADN que se mueven por el genoma, conocidas como elementos genéticos móviles. Las secuencias de inserción (IS) son algunos de los elementos genéticos móviles más simples y compactos. Los estudios han revelado que IscB y TnpB (proteínas codificadas por IS de la familia IS200/605) son ancestros de las enzimas Cas9 y Cas12, respectivamente, y también son enzimas que escinden el ADN (nucleasas) que utilizan un ARN guía para atacar objetivos específicos. Además, la enzima transposasa TnpA, que a menudo se coexpresa con TnpB, se ha utilizado para la edición programable del genoma. Dado que la programabilidad del ARN sustenta diversas funciones de las enzimas codificadas por los IS, parece posible que las recombinasas hayan evolucionado para utilizar el ARN de manera similar.

Se ha especulado que los extremos no codificantes de proteínas de los IS de la familia IS110 ayudan a regular la expresión o actividad de la recombinasa codificada. Los intentos fallidos de reconstituir la escisión e integración del ADN mediada por IS110 fuera de los organismos huéspedes indicaron que

podría ser necesario un ácido nucleico expresado en el huésped. Además, se ha planteado la hipótesis de que IS1111, un pariente de IS110, utiliza un ARN no codificante para seleccionar su sitio objetivo, lo que lleva a especular que IS110 también podría utilizar un ARN para este propósito.

Durrant et al. ahora demuestran que los elementos IS110 codifican una recombinasa y un ARN no codificante, denominado ARN puente (ARNb), que dirige la recombinasa a los sitios objetivo. El ARNb consta de dos regiones: un bucle de unión a donante (DBL) que reconoce una molécula de ADN del donante; y un bucle de unión al objetivo (TBL), cuya secuencia especifica el sitio objetivo.

Curiosamente, los autores muestran que los bucles se pueden diseñar de forma independiente para programar la recombinasa de un miembro de la familia IS110 (conocido como IS621) para invertir, escindir o insertar secuencias de ADN personalizadas en regiones del genoma especificadas por el usuario en la bacteria *Escherichia coli*. Los investigadores también identifican ARNb computacionalmente en los extremos no codificantes de otros elementos IS110 e IS1111, lo que sugiere que existe una variedad de recombinasas puente que podrían usarse para la edición del genoma. Es importante destacar que la facilidad con la que se puede modificar el ARNb hace que sea mucho más sencillo reprogramar las recombinasas puente que las recombinasas convencionales que dependen de las interacciones proteína-ADN para el reconocimiento de objetivos.

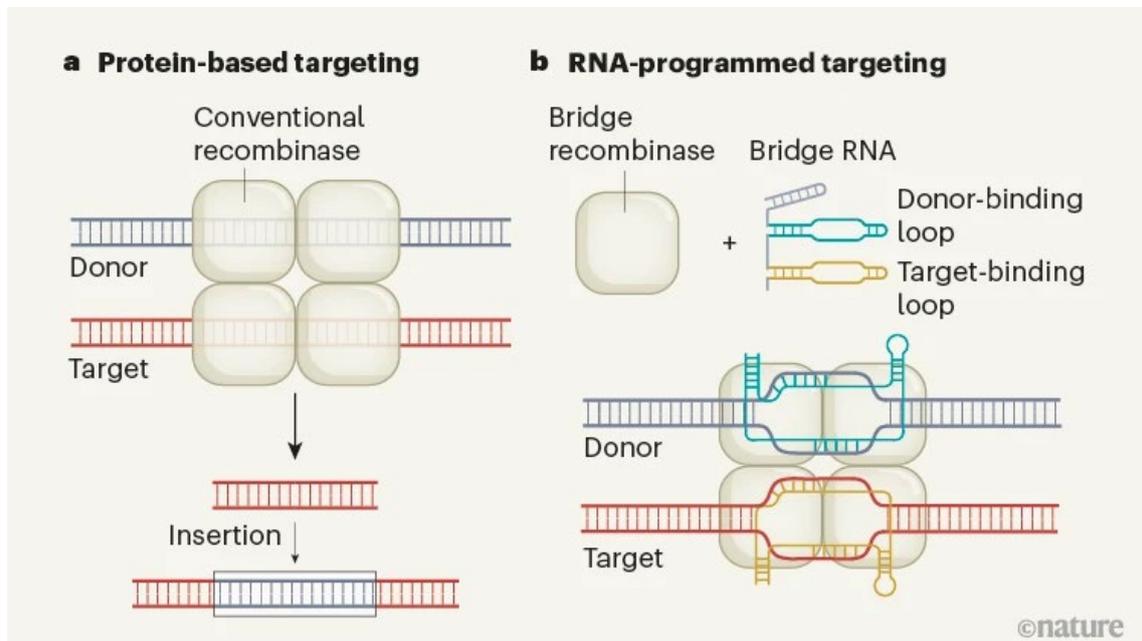
Para comprender mejor las complejas interacciones entre recombinasas puente, ARNb y ADN donante y objetivo, **Hiraizumi et al.** informan estructuras de alta resolución de complejos IS621 en tres etapas de una reacción de reordenamiento del ADN. Las estructuras proporcionan información mecanicista, como por ejemplo cómo se produce una gimnasia molecular intrincada para permitir el emparejamiento entre el DBL y el donante, y entre el TBL y el objetivo; la estructura del sitio activo que escinde las moléculas de ADN; y cómo los residuos de aminoácidos hidrofóbicos en la recombinasa desestabilizan los dúplex de ADN donante y objetivo para promover el reconocimiento mediado por ARNb tanto del ADN donante como del objetivo. Las estructuras también proporcionan planos para futuros esfuerzos de ingeniería para mejorar la eficiencia y especificidad de los reordenamientos programados del ADN.

Una limitación de los estudios actuales es que la caracterización de la recombinasa puente se limitó a experimentos bioquímicos *in vitro* y a estudios *in vivo* en *E. coli*. Queda por determinar si su actividad programable se trasladará a las células de otros organismos, incluidas las células de mamíferos. Sin embargo, hay motivos para ser optimistas en cuanto a que estos sistemas funcionarán en otros contextos, dado que se han utilizado otras enzimas programables por ARN en una amplia gama de células y organismos, a menudo después de cierta optimización e ingeniería.

Otra preocupación es que las secuencias cortas DBL y TBL corren el riesgo de actuar de forma no específica en genomas grandes, en los que las secuencias objetivo pueden aparecer más de una vez por casualidad. Durrant et al. demuestran que un segmento del TBL se puede extender, lo que sugiere que se podrían usar secciones más largas del ARNb que especifican el objetivo para minimizar la actividad no deseada fuera del objetivo. Los descubrimientos futuros de otras recombinasas naturales que tengan bucles de unión más largos, combinados con estrategias de ingeniería, podrían mitigar aún más este problema. También será de interés y podría ayudar a informar el desarrollo tecnológico una mayor investigación sobre la propagación de elementos de la familia IS110, incluida la reacción de escisión del ADN y las posibles interacciones de las recombinasas puente con factores del huésped (como se ha informado para las transposasas asociadas a CRISPR).

Los hallazgos de Durrant y colegas y de Hiraizumi et al. han sido corroborados por otro estudio publicado este año. Esto también demuestra que las recombinasas codificadas por IS110 e IS1111 están guiadas por un ARN (que los autores llaman ARN buscador) y permiten ediciones del genoma especificables por el usuario. En conjunto, el descubrimiento y la caracterización de los elementos IS110 e IS1111 programables por ARN es un avance apasionante para el campo de la modificación del

genoma a gran escala, con un potencial tentador para muchas aplicaciones. Los estudios también motivan la búsqueda continua de otras funciones programables por ARN que podrían estar codificadas por la gran diversidad de elementos genéticos móviles, cerrando la brecha entre la biología fundamental y el desarrollo de poderosas herramientas biotecnológicas.



Comparación de enzimas recombinasas convencionales y puente. Las proteínas recombinasas catalizan reacciones en las que largas secciones de ADN se invierten, eliminan o cortan del ADN del donante y se insertan en el ADN objetivo. a, Las recombinasas convencionales reconocen secuencias de ADN mediante la formación de interacciones extensas entre proteína y ADN. En las reacciones de inserción, cuatro moléculas de recombinasa se unen específicamente a la secuencia que se cortará del donante y a la secuencia objetivo en la que se insertará el ADN del donante. Sin embargo, este modo de reconocimiento de secuencias es complejo, lo que dificulta la ingeniería de las proteínas para que se unan específicamente a otras secuencias. b, Tres artículos ahora informan sobre recombinasas que utilizan una molécula de ARN (llamada puente de ARN en las referencias 1 y 2) para reconocer el ADN. Hiraizumi et al. informan que este ARN contiene dos bucles que se unen a las secuencias donante y diana como se muestra. Los bucles se pueden diseñar de forma independiente para que la recombinasa realice inversiones, eliminaciones e inserciones de secuencias especificadas por el usuario.

Tou CJ, Kleinstiver BP. Programmable RNA-guided enzymes for next-generation genome editing. *Nature* 630, 827–828 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01461-2>

Durrant, M. G. et al. *Nature* 630, 984–993 (2024).

Hiraizumi, M. et al. *Nature* 630, 994–1002 (2024).

Impulsores genéticos y selección celular en la pérdida del cromosoma X del mosaico femenino

La pérdida en mosaico del cromosoma X (mLOX) es la alteración somática clonal más común en los leucocitos de individuos femeninos, pero se sabe poco sobre sus determinantes genéticos o consecuencias fenotípicas. **Aoxing Liu, Giulio Genovese, Yajie Zhao** y una larga lista de colaboradores utilizaron datos de 883 574 mujeres participantes en 8 biobancos. El 12% de los participantes exhibieron mLOX detectable en aproximadamente el 2% de los leucocitos. Las participantes femeninas con mLOX tenían un mayor riesgo de leucemias mieloides y linfoides. Los análisis genéticos

identificaron 56 variantes comunes asociadas con mLOX, lo que implica genes con funciones en la segregación errónea cromosómica, la predisposición al cáncer y las enfermedades autoinmunes. Los análisis de secuencia del exoma identificaron variantes raras de sentido erróneo en FBXO10 que confieren un riesgo dos veces mayor de mLOX. Solo una pequeña fracción de las asociaciones se compartió con la pérdida del cromosoma Y en mosaico, lo que sugiere que distintos procesos biológicos impulsan la formación y la expansión clonal de la segregación errónea de los cromosomas sexuales. Los análisis de desplazamiento alélico identificaron alelos del cromosoma X que se retienen preferentemente en mLOX, lo que demuestra variación en muchos *loci* bajo selección celular. Una puntuación poligénica que incluye 44 *loci* de desplazamiento alélico infirió correctamente los cromosomas X retenidos en el 80.7% de los casos de mLOX en el decil superior. Estos resultados respaldan un modelo en el que las variantes de la línea germinal predisponen a las mujeres a adquirir mLOX, y el contenido alélico del cromosoma X posiblemente determina la magnitud de la expansión clonal.

Las mujeres portan una copia materna y paterna del cromosoma X en la que una copia se vuelve parcialmente transcripcionalmente inactiva en las primeras etapas del desarrollo. El proceso de inactivación es aleatorio en relación con qué cromosoma X se inactiva, y el estado inactivo resultante es irreversible y se transmite a las células hijas. La inactivación del cromosoma X ha evolucionado como un mecanismo para compensar los desequilibrios en la dosis de genes entre las mujeres XX y los hombres XY, aunque algunos genes solo están parcialmente inactivados. Los desafíos analíticos asociados con la inactivación del cromosoma X y los cromosomas X masculinos haploides han llevado a menos estudios del cromosoma X, lo que podría omitir variaciones somáticas y de la línea germinal críticas relevantes para el riesgo de enfermedad.

Con la edad, la proporción esperada de 1:1 de copias inactivadas del cromosoma X materno y paterno puede distorsionarse. Se observa una desviación de la inactivación del cromosoma X en varios tejidos, con altas frecuencias presentes en los leucocitos. La inactivación asimétrica detectable del cromosoma X es hereditaria (heredabilidad (h^2) = 0.34) y puede indicar agotamiento de las células madre hematopoyéticas, presiones de selección sobre los leucocitos o hematopoyesis clonal. Investigaciones recientes sobre la hematopoyesis clonal relacionada con la edad han descrito tasas aumentadas de aneuploidías de cromosomas sexuales en mosaico en encuestas poblacionales de adultos sanos. La frecuencia de mLOX en mujeres es elevada en comparación con las pérdidas en mosaico en los autosomas, afecta preferentemente al cromosoma X inactivado y se asocia con un mayor riesgo de leucemia. Esto contrasta con el cromosoma X en individuos masculinos, que tiene tasas muy bajas de aneuploidía. Como el cromosoma X abarca aproximadamente el 5% del genoma y contiene genes relevantes para la inmunidad y la susceptibilidad al cáncer, la pérdida de una copia homóloga y la posterior selección hemicigota podrían tener consecuencias posteriores en la salud femenina, como se observa en el síndrome de Turner.

Liu, A., Genovese, G., Zhao, Y. et al. Genetic drivers and cellular selection of female mosaic X chromosome loss. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07533-7>.

Secuencia completa y análisis comparativo de los cromosomas sexuales de los simios

Los simios poseen dos cromosomas sexuales: el cromosoma Y específico del macho y el cromosoma X, que está presente tanto en machos como en hembras. El cromosoma Y es crucial para la reproducción masculina y sus deleciones están relacionadas con la infertilidad. El cromosoma X es vital para la reproducción y la cognición. La variación en los patrones de apareamiento y la función cerebral entre los simios sugiere diferencias correspondientes en sus cromosomas sexuales. Sin embargo, debido a su naturaleza repetitiva y a sus ensamblajes de referencia incompletos, los cromosomas sexuales de los simios han resultado difíciles de estudiar. Utilizando la metodología desarrollada para el genoma humano de telómero a telómero (T2T), **Kateryna D. Makova y colegas** produjeron ensamblajes sin espacios de los cromosomas X e Y para cinco grandes simios (bonobo (*Pan paniscus*), chimpancé (*Pan troglodytes*), gorila de las tierras bajas occidentales (*Gorila gorila gorila*), orangután de Borneo (*Pongo pygmaeus*) y orangután de Sumatra (*Pongo abelii*)) y un simio menor (el gibón siamang (*Symphalangus syndactylus*)), y desenredaron las complejidades de su

evolución. En comparación con los cromosomas X, los cromosomas Y de los simios varían mucho en tamaño y tienen una baja alineabilidad y altos niveles de reordenamientos estructurales, debido a la acumulación de regiones amplicónicas, palíndromos, elementos transponibles y satélites específicos del linaje. Muchos genes del cromosoma Y se expanden en familias de copias múltiples y algunos evolucionan bajo selección purificadora. Así, el cromosoma Y muestra una evolución dinámica, mientras que el cromosoma X es más estable. El mapeo de datos de secuenciación de lectura corta a estos ensamblajes reveló patrones de diversidad y selección en los cromosomas sexuales de más de 100 grandes simios individuales. Se espera que estos ensamblajes de referencia informen sobre la evolución humana y la genética de conservación de los simios no humanos, todos los cuales son especies en peligro de extinción.

Se cree que los cromosomas Therian X e Y se originaron a partir de un par de autosomas hace unos 170 millones de años. El cromosoma X, que normalmente está presente en dos copias en las mujeres y una copia en los hombres, ha conservado en su mayor parte el contenido y el orden de los genes del par autosómico original. El cromosoma Y, que normalmente está presente como una copia en los hombres, adquirió el gen determinante del sexo SRY y otros genes y mutaciones específicos de los hombres, que se fijaron mediante inversiones que impidieron la recombinación entre los cromosomas Y y X en la mayor parte de sus longitudes. Al carecer de recombinación, el cromosoma Y se ha contraído en tamaño y ha acumulado mutaciones nocivas y elementos repetitivos, lo que lleva a diferencias en tamaño y contenido genético entre los cromosomas Y y X. El reciente ensamblaje humano T2T (sin espacios y completo) reveló un cromosoma X de alrededor de 154 Mb con 796 genes codificadores de proteínas, y un cromosoma Y de alrededor de 62 Mb con 106 genes codificadores de proteínas. Además de las regiones pseudoautosómicas (PAR), donde el cromosoma Y todavía se recombina con el cromosoma X, y las regiones ancestrales, que se originaron a partir del par autosómico original, el cromosoma Y humano tiene largas regiones amplicónicas con una extensa homología intracromosómica. Las regiones amplicónicas albergan palíndromos: repeticiones largas invertidas que sufren conversión genética, lo que contrarresta la acumulación de mutaciones nocivas. Al igual que el cromosoma Y humano, el cromosoma X humano posee PAR, regiones ancestrales y varios palíndromos.

Mientras que recientemente se han secuenciado completamente los cromosomas sexuales humanos, los cromosomas sexuales de nuestros parientes más cercanos (los simios no humanos) siguen estando caracterizados de forma incompleta. Debido a la naturaleza haploide y al alto contenido de elementos repetitivos del cromosoma Y, la mayoría de los estudios previos han ensamblado genomas femeninos, omitiendo el cromosoma Y por completo. En ocasiones, los cromosomas Y de los simios se han secuenciado con métodos específicos o mediante secuenciación rápida de genomas masculinos, pero dichos conjuntos suelen estar fragmentados, colapsados e incompletos. Los cromosomas X de los simios se han descifrado a un mayor nivel de contigüidad, pero sus ensamblajes, en particular para conjuntos de satélites largos, han quedado sin terminar, lo que impide su caracterización completa.

Estudios citogenéticos anteriores demostraron amplificaciones y reordenamientos específicos de linaje que conducen a grandes variaciones de tamaño entre los cromosomas Y de los grandes simios. Los ensamblajes iniciales de los cromosomas Y de humanos y chimpancés revelaron diferencias notables en la estructura y el contenido genético a pesar del corto tiempo de divergencia, y se observó una aceleración de las tasas de sustitución y la pérdida de genes en el cromosoma Y en el ancestro común del bonobo y el chimpancé. El cromosoma Y del ancestro común de los grandes simios probablemente ya poseía secuencias amplicónicas y familias de genes de copias múltiples, y todos los cromosomas sexuales de los simios comparten los mismos estratos evolutivos mientras experimentan expansiones específicas de linaje y pérdida de genes amplicónicos.

Makova, K.D., Pickett, B.D., Harris, R.S. et al. The complete sequence and comparative analysis of ape sex chromosomes. Nature 630, 401–411 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07473-2>.

Genomas antiguos revelan conocimientos sobre la vida ritual en Chichén Itzá

La antigua ciudad de Chichén Itzá en Yucatán, México, fue uno de los asentamientos mayas más grandes e influyentes durante los períodos Clásico Tardío y Terminal (600-1000 d.C.) y sigue siendo uno de los sitios arqueológicos más intensamente estudiados en Mesoamérica. Sin embargo, muchas preguntas sobre el uso social y cultural de sus espacios ceremoniales, así como los vínculos genéticos de su población con otros grupos mesoamericanos, siguen sin respuesta. **Rodrigo Barquera y colegas** muestran datos de genomas obtenidos de 64 individuos subadultos que datan de alrededor del 500 al 900 d. C. y que se encontraron en un entierro masivo subterráneo cerca del Cenote Sagrado (sumidero) en el centro ceremonial de Chichén Itzá. Los análisis genéticos mostraron que todos los individuos analizados eran varones y varios individuos estaban estrechamente relacionados, incluidos dos pares de gemelos monocigóticos. Los gemelos ocupan un lugar destacado en la mitología maya y mesoamericana en general, donde encarnan cualidades de dualidad entre deidades y héroes, pero hasta ahora no habían sido identificados en contextos mortuorios mayas antiguos. La comparación genética con los habitantes actuales de la región muestra continuidad genética con los antiguos habitantes de Chichén Itzá, excepto en ciertos *loci* genéticos relacionados con la inmunidad humana, incluido el complejo de antígeno leucocitario humano, lo que sugiere señales de adaptación debido a enfermedades infecciosas introducidas en la región durante el período colonial.

Barquera, R., Del Castillo-Chávez, O., Nägele, K. et al. Ancient genomes reveal insights into ritual life at Chichén Itzá. Nature 630, 912–919 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07509-7>.

Secretos de los donantes de ADN en Estonia

Los estonios entregaron su ADN a la ciencia; ahora están aprendiendo sus secretos genéticos.

El proyecto, que cubre una quinta parte de la población del país, es uno de los esfuerzos más grandes jamás realizados para compartir resultados sobre riesgos genéticos para la salud con los participantes de la investigación. Mientras gran parte de Europa está obsesionada con el Campeonato Europeo de Fútbol de este año, muchos estonios (cuyo equipo no se clasificó) están absortos en sus propios genomas. Este mes, los 210 000 estonios que contribuyeron con muestras al biobanco del país (alrededor del 20% de la población adulta) tuvieron la oportunidad de aprender sobre algunos de sus rasgos genéticos, incluido el riesgo de enfermedades, los marcadores de ascendencia y cómo manejan la cafeína. Tanta gente acudió al portal en línea que algunas partes colapsaron poco después de su lanzamiento. "La alfabetización genética en la población estonia es quizás mayor que en otros lugares", dice **Lili Milani**, directora del Biobanco de Estonia y farmacogenómica de la Universidad de Tartu. "El interés es realmente alto".

El proyecto es uno de los mayores esfuerzos del mundo para devolver resultados genéticos a los participantes en la investigación; la mayoría de los biobancos no proporcionan dicha información. Una razón para compartir los resultados, dicen los científicos, es reconocer el valor que aportan los participantes. "La gente ha donado sus datos para esta investigación y quiere algo a cambio", dice **Andrea Ganna**, genetista estadística de la Universidad de Helsinki. "Es una obviedad. Necesitamos hacerlo y los participantes lo quieren".

El Biobanco de Estonia fue creado por una ley de 2000 que exigía que la base de datos permitiera a los participantes acceder a sus datos genéticos. Pero informar a tanta gente sobre sus genomas es más fácil de decir que de hacer. Al principio, los especialistas asesoraron individualmente a los participantes con un alto riesgo genético de ciertas afecciones, incluidos el cáncer de mama y las enfermedades cardiovasculares, o con variantes genéticas raras que afectan la forma en que metabolizan los medicamentos. Pero estos "estudios de recuerdo" sólo llegaron a 5000 participantes, dice Milani. "No podemos realizar consultas cara a cara para 200 000 personas". El portal en línea del biobanco proporciona información más limitada, pero el énfasis sigue estando en los datos que los participantes pueden utilizar para mejorar su salud. Además de información sobre enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 basada en factores que incluyen cientos de miles de variantes de ADN, los estonios reciben consejos sobre cómo perder peso y realizar otros cambios en el estilo de vida pueden reducir el riesgo de enfermedades. El portal también informa a los participantes sobre las influencias genéticas en la forma en que su cuerpo maneja los medicamentos, como ciertos

anticoagulantes y otras sustancias. Los propios resultados de Milani muestran que porta una variante genética que retarda la descomposición de la cafeína, amplificando sus efectos.

Más de 75 000 participantes del biobanco ya han visitado el sitio web, lo que demuestra que el interés es alto. Una medida de la ascendencia neandertal que proporciona el biobanco ha sido tendencia en las redes sociales de Estonia. Para medir los efectos de recibir información relacionada con la salud, Milani y sus colegas planean comparar la salud futura de los participantes que inician sesión en el portal con la de aquellos que no lo hacen.

"La esperanza, la anticipación y la expectativa es que esto debería mejorar la atención médica de las personas", dice **Dan Roden**, cardiólogo y farmacólogo clínico que trabaja en medicina personalizada en la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee. La publicación de datos del Biobanco de Estonia es parte de una tendencia creciente entre los estudios de salud de la población. El estudio *All of Us*, financiado por el gobierno de EE. UU., que tiene como objetivo recopilar datos genómicos y de salud de más de un millón de personas de diversos orígenes, ha comunicado resultados genéticos a más de 100 000 participantes, con el objetivo de brindarles a todos los participantes la oportunidad de recibir esta información eventualmente. El estudio examina un conjunto de 59 genes en busca de variaciones genéticas relacionadas con enfermedades que pueden tratarse o prevenirse. El 3% de los participantes que portan alguna de estas mutaciones reciben asesoramiento genético para conocer los resultados, afirma **Heidi Rehm**, genómica clínica del Hospital General de Massachusetts en Boston que forma parte de *All of Us*.

Para poder mostrar los resultados a los participantes, *All of Us* tuvo que superar varios obstáculos, incluido operar bajo un protocolo regulatorio con la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., que regula las pruebas genéticas. El programa estonio, dice Milani, pasó por dos años de comunicación de ida y vuelta con una junta de revisión de ética. Otro desafío es la financiación. Tareas como contactar a los participantes por correo podrían costar cientos de miles de euros.

Obtener resultados genéticos es un proceso continuo. A medida que cambia la comprensión de los científicos sobre los vínculos entre la genética y la salud, también debería hacerlo la información que reciben los participantes.



Callaway E.. *Nature*, June 24, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02108-y>.

Aprobación de omaveloxolona para la ataxia de Friedreich

La reciente aprobación de omaveloxolona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich en EE.UU. y Europa representa un hito importante en el campo de las enfermedades neurológicas raras. Sin embargo, quedan muchos desafíos por delante, incluida la traducción de los resultados de los ensayos a la práctica clínica y la gestión de las expectativas de los pacientes.

En el campo de las enfermedades neurológicas raras, la ataxia de Friedreich destaca por el rápido ritmo de avance de la investigación tanto básica como clínica. La larga búsqueda de un tratamiento eficaz para esta afección se vio recompensada recientemente con un logro histórico: la aprobación de la omaveloxolona como la primera terapia específica para la ataxia de Friedreich. Apropiadamente, la FDA aprobó la omaveloxolona el Día de las Enfermedades Raras (28 de febrero de 2023). La Comisión Europea autorizó el uso del fármaco para el tratamiento de la ataxia de Friedreich en personas de 16 años o más el 12 de febrero de 2024.

La ataxia de Friedreich es una enfermedad multisistémica que limita la vida y es la ataxia hereditaria más común en Europa, el norte de África, Oriente Medio y la India. En la presentación clásica, los síntomas surgen durante la adolescencia, con alteraciones de la coordinación y el equilibrio de progresión lenta, junto con manifestaciones adicionales no neurológicas como miocardiopatía, escoliosis, deformidades del pie y diabetes. La principal fuente de discapacidad y carga de enfermedad para los pacientes es la ataxia progresiva, principalmente aferente, y la reducción de la esperanza de vida es atribuible principalmente a las enfermedades cardíacas.

La mayoría de las personas con ataxia de Friedreich portan una expansión repetida GAA bialélica en el primer intrón del gen de la frataxina (FXN). Esta variante conduce a configuraciones anormales del ADN, represión transcripcional y, en última instancia, niveles reducidos de una proteína que de otro modo sería funcional. La frataxina actúa como un facilitador catalítico en la síntesis de grupos hierro-azufre: los grupos protésicos de varias enzimas mitocondriales, hemoglobina y enzimas reparadoras del ADN. A nivel celular, la deficiencia de frataxina produce disfunción mitocondrial, dismetabolismo del hierro y sensibilidad al estrés oxidativo. Cada paso de la cascada patogénica de la ataxia de Friedreich se ha explorado con el objetivo de desarrollar estrategias terapéuticas específicas. Curiosamente, la omaveloxolona actúa al final de la cascada. Activa el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (NRF2), el regulador maestro de la homeostasis redox celular y la función mitocondrial, que está patológicamente suprimido en la ataxia de Friedreich.

La aprobación de la omaveloxolona se concedió sobre la base de los resultados del estudio MOXIe, un ensayo de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 48 semanas de duración que reclutó a 103 pacientes con ataxia de Friedreich de 11 centros de EE. UU., Australia y Europa. El criterio de valoración principal del ensayo fue el cambio en la escala de calificación de ataxia de Friedreich modificada (mFARS). El cambio en la puntuación mFARS desde el inicio mostró una diferencia significativa de -2.40 ± 0.96 puntos entre los grupos tratados con omaveloxolona y placebo. Se descubrió que el fármaco era seguro y, en general, bien tolerado. Se informaron elevaciones transitorias en los parámetros de la función hepática, pero no se observaron otros signos bioquímicos o clínicos de hepatotoxicidad.

Los datos de una extensión abierta posterior respaldaron aún más los hallazgos del ensayo MOXIe. Un análisis de inicio diferido mostró un beneficio sostenido para los pacientes que recibieron omaveloxolona desde el inicio del estudio en comparación con aquellos que comenzaron en la fase de extensión. En una comparación mediante emparejamiento de propensión, los pacientes con ataxia de Friedreich que recibieron omaveloxolona durante 3 años mostraron cambios significativamente menores en mFARS en comparación con aquellos que fueron seguidos dentro del estudio de historia natural FACOMS. En general, estos resultados sugirieron que la omaveloxolona ralentiza la progresión de la enfermedad.

Ahora que se ha obtenido la aprobación institucional, los médicos deben informar a los pacientes y cuidadores sobre la próxima terapia. Traducir los resultados de los ensayos a la práctica clínica habitual y discutir las expectativas de los pacientes será una tarea desafiante. La mFARS es una escala que va de 0 a 99 puntos, donde las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro neurológico. La diferencia de dos puntos observada entre omaveloxolona y placebo durante la fase controlada de MOXIe corresponde al empeoramiento anual promedio de la ataxia de Friedreich, cuantificado por las

puntuaciones clínicas disponibles actualmente. Sin embargo, es difícil predecir la evolución del deterioro funcional y, por tanto, el beneficio acumulativo de la omaveloxolona en pacientes individuales.

Estudios independientes han sugerido que la progresión de la ataxia de Friedreich puede estar impulsada por la acumulación de daño mitocondrial; de hecho, la disfunción mitocondrial es mucho más pronunciada en pacientes con enfermedad de larga duración que en aquellos con enfermedad en etapa temprana o en individuos asintomáticos. En un estudio reciente, se muestra una amplia regulación a la baja del proteoma mitocondrial en biopsias de músculo esquelético de pacientes con ataxia de Friedreich en comparación con individuos sanos. En particular, el 74% de las proteínas que se expresan diferencialmente en la ataxia de Friedreich son objetivos transcripcionales de NRF2. Debido a su sitio de acción, la omaveloxolona podría ejercer un efecto "sintomático" agudo al aliviar la escasez de energía causada por la disfunción mitocondrial. Además, la estabilidad mitocondrial mejorada y sostenida mediada por la reprogramación transcripcional a través de NRF2 podría producir un efecto citoprotector.

Las aprobaciones de medicamentos actuales permiten el tratamiento con omaveloxolona en pacientes de 16 años o más. Sin embargo, al igual que otros trastornos neurogenéticos, se cree que la ataxia de Friedreich tiene un componente de desarrollo y los primeros síntomas suelen manifestarse antes de esta edad, por lo que se necesitan con urgencia estudios en niños. Se están realizando ensayos de varios otros enfoques, incluida la terapia génica y el reemplazo de frataxina. Sin embargo, la cuestión de si restaurar los niveles de frataxina más allá de un período crítico de desarrollo sería curativo sigue abierta.

La historia de la omaveloxolona proporciona una prueba del concepto de que la colaboración entre continentes, disciplinas y partes interesadas marca la diferencia en las enfermedades neurológicas raras. Los esfuerzos concertados de centros especializados en todo el mundo, reforzados por la defensa de los pacientes y el apoyo institucional, han permitido la definición de criterios de valoración y cálculos del tamaño de la muestra para los ensayos clínicos. MOXle es el primer ensayo que aprovecha esta valiosa información. La comunidad de ataxia de Friedreich es consciente de que la aprobación de omaveloxolona representa un paso inicial hacia el objetivo común de un tratamiento innovador que modifique la enfermedad.

Boesch, S. & Indelicato, E. Experimental drugs for Friedrich's ataxia: progress and setbacks in clinical trials. Expert Opin. Investig. Drugs 32, 967–969 (2023).

Indelicato, E. et al. Onset features and time to diagnosis in Friedrich's ataxia. Orphanet J. Rare Dis. 15, 198 (2020).

Indelicato, E. et al. Predictors of survival in Friedrich's ataxia: a prospective cohort study. Mov. Disord. 39, 510–518 (2024).

Indelicato, E. & Bösch, S. Emerging therapeutics for the treatment of Friedrich's ataxia. Expert Opin. Orphan Drugs 6, 57–67 (2018).

Lynch, D. R. et al. Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedrich ataxia (MOXle Study). Ann. Neurol. 89, 212–225 (2021).

Lynch, D. R. et al. Efficacy of omaveloxolone in Friedrich's ataxia: delayed-start analysis of the MOXle extension. Mov. Disord. 38, 313–320 (2023).

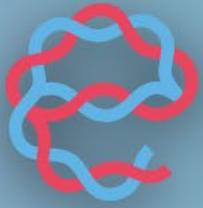
Lynch, D. R. et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedrich ataxia natural history data. Ann. Clin. Transl. Neurol. 11, 4–16 (2024).

Karthikeyan, G. et al. Reduction in frataxin causes progressive accumulation of mitochondrial damage. Hum. Mol. Genet. 12, 3331–3342 (2003).

Singh, I. et al. Investigation of mitochondrial DNA variations among Indian Friedrich's ataxia (FRDA) patients. Mitochondrion 25, 1–5 (2015).

Indelicato, E. et al. Skeletal muscle proteome analysis underpins multifaceted mitochondrial dysfunction in Friedrich's ataxia. Front. Neurosci. 17, 1289027 (2023).

Boesch, S., Indelicato, E. Approval of omaveloxolone for Friedrich ataxia. Nat Rev Neurol 20, 313–314 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00957-9>



euroesper
health



Farmacogenómica

Farmacogenómica de Depresión y Psicosis

La salud mental es esencial para el bienestar personal, las relaciones interpersonales y la capacidad de contribuir a la sociedad. Los trastornos mentales causan problemas que pueden reducir la salud física, causar dolor y discapacidad o provocar la muerte. Se encuentran entre las causas más comunes de discapacidad y suicidio asociado y constituyen la décima causa de muerte en los Estados Unidos. Los trastornos neuropsiquiátricos representan el 19% de todos los años de vida perdidos por discapacidad y mortalidad prematura en los Estados Unidos. Las principales enfermedades mentales incluyen la esquizofrenia y la depresión, que en conjunto afectan a más de 300 millones de personas en todo el mundo.

Los medicamentos comúnmente utilizados para tratar los trastornos psiquiátricos suelen ser ineficaces, especialmente los antidepresivos. En comparación con el placebo en grandes ensayos clínicos aleatorios (ECA), solo se beneficia un número limitado de personas con trastornos psiquiátricos. En particular, para los pacientes con trastorno depresivo mayor, que afecta a 163 millones de personas, se estima que la tasa de respuesta al fármaco es sólo del 42 al 53%. Sin embargo, la investigación y el desarrollo de nuevos psicofármacos están casi paralizados, por lo que existe una gran necesidad de optimizar el tratamiento con los fármacos disponibles actualmente.

Las reacciones de los pacientes a los fármacos psiquiátricos difieren enormemente tanto en extensión como en forma. Esta diferencia se debe a factores genéticos, ambientales, fisiopatológicos y dietéticos. Entre ellos, las interacciones entre fármacos y las diferencias en la constitución genética son las más importantes. Las variantes genéticas de importancia para el tratamiento farmacológico pueden utilizarse como biomarcadores farmacogenómicos. Estos están enumerados por la FDA y forman la base de la información farmacogenómica utilizada por un médico para individualizar el tratamiento farmacológico. Estos biomarcadores se utilizan habitualmente en oncología, pero todavía no en psiquiatría.

Se discute el valor de las pruebas farmacogenómicas en psiquiatría. Sin embargo, los resultados de grandes estudios farmacogenómicos recientes justifican una reconsideración de las pruebas genéticas en el tratamiento antidepresivo y antipsicótico.

Desarrollos recientes en farmacogenómica psiquiátrica

Se esperaría que un efecto de genes variantes que codifican la expresión de enzimas metabolizadoras de fármacos sobre la eficacia del tratamiento estuviera acompañado de concentraciones alteradas del fármaco efectivo. En el pasado se han centrado importantes esfuerzos en la cuestión de qué variantes genéticas podrían ser importantes para las decisiones relativas al tratamiento clínico y la dosificación en los trastornos psiquiátricos. La investigación se ha centrado principalmente en variantes de (i) objetivos farmacológicos, como SLC6A4, que codifica el transportador de recaptación de serotonina; los genes HTR2A y HTR2C que codifican los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5HT_{2C}, respectivamente; y el gen del receptor D₂ de dopamina DRD₂; (ii) genes transportadores, principalmente ABCB1, que codifica la glicoproteína P que controla la absorción de fármacos en el cerebro, y OCT1, que codifica el transportador de cationes orgánicos expresado principalmente en el hígado; y (iii) genes como CYP2C19, CYP2D6 y COMT, que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos. De hecho, durante los últimos seis años se han publicado más de 2000 informes centrados en el polimorfismo genético, la depresión/esquizofrenia y el metabolismo de los fármacos psiquiátricos. Los estudios abarcan un número variable de pacientes (a menudo muy pocos) bajo diferentes regímenes posológicos. Sin embargo, ahora es posible llegar a un consenso con respecto al impacto significativo de los genes polimórficos, donde CYP2C19 y CYP2D6, que codifican las correspondientes enzimas del citocromo P450 (CYP) CYP2C19 y CYP2D6, son los únicos genes que influyen significativamente en la farmacocinética o eficacia a psicofármacos.

Genotipos CYP2C19 y CYP2D6 como biomarcadores predictivos de exposición a fármacos psiquiátricos

Un metanálisis reciente cuantificó las curvas de dosis-respuesta para el tratamiento con risperidona y encontró que dosis entre 3 y 5 mg/día de dosis equivalentes de risperidona proporcionan el resultado más favorable del tratamiento antipsicótico. De manera similar, dosis equivalentes de 20 y 40 mg/día de fluoxetina proporcionan el resultado más favorable del tratamiento antidepresivo. Además, también se encuentran disponibles rangos terapéuticos basados en la evidencia. Por lo tanto, para obtener una exposición óptima a los antipsicóticos y antidepresivos para cada paciente, se podría utilizar el genotipado preventivo de CYP para una dosificación precisa durante el inicio del tratamiento, que es el punto crítico para la mejora de los síntomas en las enfermedades psiquiátricas. Para detectar variantes genéticas importantes, todas las herramientas farmacogenéticas actualmente disponibles comercialmente destinadas a respaldar la selección de fármacos y las decisiones de dosificación en psiquiatría buscan los principales polimorfismos del gen CYP y se basan en los genotipos de CYP. Las pautas de dosificación de la FDA, el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica y el Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandés incluyen recomendaciones farmacogenómicas que se basan en los genotipos CYP. Las instrucciones de dosificación en relación con la variación genética también están escritas en el resumen de características del producto para muchos medicamentos psiquiátricos, centrándose en instrucciones específicas sobre los genotipos CYP2C19 y CYP2D6. Sin embargo, las recomendaciones e instrucciones difieren entre las fuentes y requieren armonización, y se puede ampliar el grado en que estas etiquetas de medicamentos farmacogenómicos se utilizan en las clínicas psiquiátricas.

Se han descrito numerosas variantes genéticas diferentes para CYP2C19 y CYP2D6, y la organización PharmVar actualiza continuamente la información. Para facilitar el uso clínico de esta información, los pacientes portadores de diferentes variantes genéticas se estratifican en categorías de metabolizadores según su gen CYP2C19 y CYP2D6: (i) los metabolizadores normales (NM) portan variantes genéticas que codifican la capacidad enzimática CYP2C19 o CYP2D6 "normal"; (ii) los metabolizadores lentos (PM) carecen del gen CYP funcional en cuestión y no tienen actividad enzimática; (iii) los metabolizadores intermedios (IM) portan combinaciones parcialmente defectuosas de alelos CYP y tienen una actividad enzimática reducida; y (iv) los metabolizadores ultrarrápidos (UM) exhiben una capacidad metabólica superior a la normal, a veces debido a duplicaciones genéticas. El fenotipo metabólico está relacionado con el éxito del tratamiento farmacológico. El seguimiento de grupos de pacientes que reciben tratamiento antidepresivo o antipsicótico revela que el cambio de fármaco es mucho más común entre los PM y los UM que entre los pacientes con una tasa normal de metabolismo de los fármacos. Esto indica que ajustar la dosis según el genotipo beneficiaría el resultado del tratamiento farmacológico para millones de personas.

¿En qué medida el genotipado preventivo de CYP2D6 y CYP2C19 mejora el tratamiento con fármacos psiquiátricos?

Se detectan diferencias clínicamente relevantes del 48%, 36% y 68% en la exposición a aripiprazol, risperidona y haloperidol, respectivamente, entre las categorías de metabolizadores de CYP2D6. Se observaron diferencias igualmente relevantes de 2.6 y 2.7 veces en la exposición a escitalopram y sertralina, respectivamente, entre las categorías de metabolizadores de CYP2C19. Además, se detectaron exposiciones clínicamente relevantes 2.2, 1.5, 3.3, 3.5 y 1.3 veces mayores en CYP2D6 PM e IM para fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nortriptilina y paroxetina, respectivamente, en comparación con CYP2D6 NM. Entre los PM e IM de CYP2C19, se observaron exposiciones 2.9 y 2.1 veces mayores, respectivamente, para fluoxetina y venlafaxina, respectivamente, en comparación con los NM. Sin embargo, algunas de estas observaciones se basan en un número insuficiente de pacientes; Para obtener datos más fiables, se necesitan más estudios de validación. En este contexto, un proyecto PSY-PGx (2021-2025) recientemente iniciado por la Unión Europea Horizonte 2020 y que abarca 12 países diferentes, incluidos Estados Unidos e Israel, está evaluando los efectos de la

dosificación personalizada de aripiprazol, escitalopram, risperidona y sertralina basándose en Genotipado preventivo de CYP2C19 y CYP2D6. El objetivo es proporcionar la mejor calidad de atención, reduciendo así el sufrimiento personal y la carga social y financiera causada por los trastornos psiquiátricos. Se esperan resultados para 2025. En conclusión, los avances recientes en la investigación genética permiten una categorización adecuada de los metabolizadores, y se ha confirmado la relevancia clínica para varias asociaciones entre el gen CYP y el fármaco.

Farmacogenómica CYP y TDM como instrumentos en el tratamiento con fármacos psiquiátricos

Como se mencionó anteriormente, además de los factores genéticos, también las interacciones entre fármacos y los factores dietéticos, fisiopatológicos y ambientales contribuyen a la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos. Dicha variabilidad ocurre (i) durante la polifarmacia, cuando otros fármacos tomados concomitantemente inhiben o inducen la actividad de la enzima importante para el fármaco principal, lo que puede causar fenocversión de, por ejemplo, el metabolismo normal al estado UM, IM o PM; (ii) cuando la función renal o hepática está alterada, en cuyo caso la exposición al fármaco aumenta debido a una insuficiencia tisular que retarda la eliminación del fármaco; y (iii) cuando los hábitos dietéticos influyen en la exposición al fármaco al cambiar la biodisponibilidad del fármaco a través de cambios en la tasa de metabolismo o transporte del fármaco debido a interacciones entre el fármaco y los componentes de la dieta. En tales casos, se puede utilizar TDM de los niveles sanguíneos del fármaco para capturar todas las fuentes que contribuyen a la variabilidad farmacocinética. Después del genotipado preventivo inicial, TDM se puede utilizar de forma rutinaria en la clínica como una herramienta eficaz para ajustar la dosis del fármaco durante algunas semanas después del inicio del tratamiento. De hecho, esto ya se recomienda para algunos medicamentos con rangos terapéuticos estrechos o reacciones adversas graves.

La titulación de la dosis se recomienda principalmente para fármacos con una ventana terapéutica estrecha. Todos consideran que el litio, que se utiliza en el tratamiento del trastorno bipolar, tiene una ventana terapéutica estrecha, con un factor de 2 entre los límites superior e inferior del rango de concentración objetivo (0.5-1.0 nmol/l). Por tanto, TDM se utiliza habitualmente para valorar la dosificación de litio. Lo mismo ocurre con la clozapina, donde existe un rango de 1.7 veces (1.07-1.83 nmol/l) entre los niveles superior e inferior de las concentraciones recomendadas. Sin embargo, para la mayoría de los demás fármacos psiquiátricos, el término “ventana terapéutica estrecha” rara vez se utiliza. Esto puede reflejar una falta de estudios que investiguen este tema.

Predicción genética de parámetros farmacocinéticos de fármacos

Mientras que el efecto de las variantes alélicas comunes conocidas de CYP2C19 y CYP2D6 sobre los parámetros farmacocinéticos es de muy alta relevancia clínica y afecta a grandes subpoblaciones, otros factores genéticos actualmente desconocidos pueden influir fuertemente en la farmacocinética de los fármacos. Los estudios con gemelos han sido muy informativos en la evaluación de la contribución genética a las diferencias interindividuales en el metabolismo de los fármacos. Con respecto a la herencia del metabolismo farmacológico mediado por CYP, estos estudios revelaron que los parámetros farmacocinéticos para el sustrato CYP2D6 metoprolol y el sustrato CYP2C9 toremide son altamente heredables, con coeficientes de correlación de 0.9 a 0.95 entre gemelos monocigóticos y de 0.3 a 0.4 entre gemelos dicigóticos. Un análisis similar de la farmacocinética del midazolam, un sustrato del CYP3A4, reveló un impacto mucho mayor de los factores ambientales, mientras que análisis recientes del aclaramiento de otros fármacos como clopidogrel, gentamicina, tacrolimus y ciclosporina mostraron coeficientes de correlación h²SNP de herencia de 0.41-0.48. Es importante destacar que sólo entre el 30% y el 40% de la variabilidad heredada podría explicarse por polimorfismos genéticos conocidos en genes que codifican enzimas para la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos (ADME), lo que indica que una cantidad importante de heredabilidad sigue sin explicarse.

El metabolismo de escitalopram y risperidona está ampliamente distribuido dentro de los grupos NM, IM y PM fenotípicamente definidos, con menos variación relativa en los grupos PM. Esto indica que, a pesar de estas clasificaciones fenotípicas firmes, existen factores genéticos adicionales de importancia que determinan el metabolismo real en el paciente específico. Los factores putativos de importancia para explicar la información farmacogenómica faltante en los estudios de farmacocinética de fármacos incluyen (i) la contribución de variantes raras, (ii) secuenciación incompleta de próxima generación en *loci* genéticamente complejos que requieren secuenciación de lectura larga o herramientas bioinformáticas especiales, (iii) la aparición de haplotipos funcionalmente diferentes de alelos que albergan todos una variante genética específicamente clasificada en la nomenclatura alélica, (iv) el hecho de que una determinada variante enzimática tenga una especificidad alterada para diferentes sustratos en comparación con la variante normal, (v) la variante global herencia de variantes genéticas que afectan indirectamente el nivel de expresión enzimática, y (vi) la regulación directa de genes ADME por factores nucleares polimórficos como el factor nuclear IB (NFIB).

A diferencia de las variantes comunes, las variantes raras en su mayoría no se han considerado en los estudios farmacocinéticos clínicos, aunque se ha demostrado que el papel de las variantes raras es más importante de lo previsto originalmente. Por lo tanto, las variantes genéticas raras son importantes para el polimorfismo genético en aproximadamente el 50% de los genes que codifican enzimas y transportadores importantes. El análisis de variantes genéticas en 208 farmacogenes de 60 706 individuos reveló que cada individuo albergaba, en promedio, un total de 40.6 variantes supuestamente funcionales, de las cuales las variantes raras representaban el 10.8%, y aproximadamente la mitad de ellas se observaban sólo en un individuo. El análisis de los datos de 487 409 participantes en el Biobanco del Reino Unido reveló que entre ocho genes ADME, el 6.1% de los sujetos portaban al menos una variante nociva. Por lo tanto, se puede suponer que las variantes raras por sí solas pueden explicar entre el 6% y el 10% de la heredabilidad faltante en la farmacogenómica del gen ADME. Específicamente, para CYP2C19 y CYP2D6, el 12% y el 7% de la variabilidad interindividual en la función enzimática, respectivamente, aparentemente puede atribuirse a variantes genéticas raras. Por lo tanto, para determinar la mejor personalización posible del tratamiento con respecto a la contribución de variantes raras, una herramienta de predicción basada en farmacogenómica debería incluir una secuenciación extensa de todos los genes ADME; sin embargo, esto no es factible para el uso clínico habitual y sólo debe realizarse en casos clínicos especiales.

Variaciones genéticas desconocidas dentro de los alelos variantes ADME establecidos

La predicción actual de la farmacocinética de fármacos influenciada genéticamente se basa principalmente en la distribución de las variantes genéticas establecidas tal como se presentan, por ejemplo, en PharmVar y PharmGKB. Sin embargo, un alelo CYP definido también podría estar en desequilibrio de ligamiento con variantes genéticas en las proximidades del *locus* genético, provocando alteraciones en la expresión génica. Por lo tanto, recientemente se descubrió que un haplotipo CYP2C que alberga el alelo CYP2C19*1 de tipo salvaje pero que porta rs2860840(T)>C y carece de mutaciones rs11188059G>A en el gen vecino CYP2C18 se asocia con un metabolismo ultrarrápido de escitalopram, al menos tan sustancial como el alelo CYP2C19*17 ultrarrápido comúnmente establecido. Por tanto, es probable que variantes genéticas alejadas del gen ADME en cuestión (variantes que actualmente no se conocen) contribuyan a la variación interindividual en la expresión del gen ADME.

Entre los genes ADME, varios, como CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, UGT2B15, UGT2B17 y SULT1A1, están ubicados en regiones complejas del genoma, donde, por ejemplo, pseudogenes secuencialmente similares complican la secuenciación de alta resolución. Para dichos genes, es importante aplicar una secuenciación de lectura larga basada en PCR utilizando, por ejemplo, PacBio u Oxford Nanopore o secuenciación sintética de lectura larga o herramientas bioinformáticas especiales para análisis de

secuenciación correctos. Una investigación reciente encontró que la previsibilidad del metabolismo de tamoxifeno a endoxifeno mediado por CYP2D6 aumentó de R2 de 0.54 a R2 de 0.79 mediante el uso de secuenciación de lectura larga. Este hecho hace que sea de dudoso valor determinar la variación farmacogenómica utilizando únicamente, por ejemplo, la secuenciación de próxima generación en la aplicación del genoma completo; en tales casos, un análisis confiable debe ir acompañado del uso de una metodología basada en lecturas largas en los *loci* complejos.

Especificidad de sustrato para la influencia de los alelos variantes de ADME

Los efectos de las variantes genéticas de ADME pueden incluir niveles de expresión alterados o funcionalidad enzimática alterada causada por intercambios de aminoácidos, lo que resulta en consecuencias específicas del sustrato. Esto se aplica, por ejemplo, a los alelos CYP2D6*2, CYP2D6*10 y CYP2D6*17. El establecimiento de algoritmos universales para la predicción de la farmacocinética de los fármacos no logra predecir con precisión los efectos específicos del sustrato. Por ejemplo, los algoritmos basados en la secuenciación por PCR de lectura larga de CYP2D6 diferían sustancialmente en su capacidad para predecir el metabolismo dependiente de CYP2D6, dependiendo de si se utilizó tamoxifeno o venlafaxina como sustrato. En resumen, se necesita más investigación centrada en la especificidad del sustrato de las variantes de alelos ADME para evitar errores de predicción de las pruebas farmacogenéticas; lo ideal sería desarrollar un algoritmo predictivo individual para cada fármaco, basado en su perfil metabólico único.

Regulación de propiedades farmacocinéticas por genes reguladores polimórficos no ADME

Para explicar la alta heredabilidad del metabolismo de los fármacos mediante, por ejemplo, CYP2D6, se deben considerar genes polimórficos no ADME adicionales hasta ahora desconocidos. Se espera que estos influyan en la expresión del gen ADME a nivel genético o postranscripcional. Varios de los productos del gen ADME están regulados por miRNA, lncRNA y eventos postraduccionales como la activación mediante fosforilación o diferentes tasas de degradación a través del complejo de ubiquitina del retículo endoplásmico o mediante la vía autofagosómica-lisosomal. De hecho, hasta ahora el campo de la farmacogenómica no ha considerado estos aspectos. En conjunto, es probable que las diferencias heredadas en todos estos niveles de control, incluida una multitud de diferentes ARN y proteínas reguladoras, puedan contribuir a la falta de heredabilidad identificada en los estudios de gemelos.

Un ejemplo de factor regulador externo de este tipo, descubierto recientemente, es el gen NFIB, implicado en el control del crecimiento tumoral y el desarrollo embrionario. El papel del polimorfismo NFIB rs28379954 T>C (NFIB_TC) se descubrió inicialmente mediante un estudio de asociación de todo el genoma en el que los portadores de NFIB_TC tenían una concentración sérica de clozapina ajustada a la dosis casi un 40% menor. Utilizando un modelo de esferoide hepático, se descubrió que NFIB controlaba la expresión de CYP2D6, lo que tenía importantes consecuencias clínicas con respecto al metabolismo de la risperidona, donde las NM de CYP2D6 que portaban el polimorfismo NFIB_TC exhibían un fenotipo UM. Por lo tanto, este informe demostró que los polimorfismos ni siquiera en el mismo cromosoma 22 que el *locus* CYP2D6 pueden afectar el metabolismo de CYP2D6, y se anticipa que se presentarán más ejemplos de este tipo en el futuro cercano y explicarán una cantidad sustancial de heredabilidad faltante.

Desafíos prácticos y consideraciones éticas

El uso rutinario de la farmacogenómica psiquiátrica en las clínicas actualmente no es muy común. Los principales desafíos para la implementación de biomarcadores farmacogenómicos en la clínica psiquiátrica son la renuncia de los médicos a cambiar sus rutinas de tratamiento y su falta de conocimiento relacionado con los nuevos desarrollos en la investigación farmacogenómica. Esto

enfatisa la necesidad de educación farmacogenómica de médicos y enfermeras, pero también la importancia de la difusión efectiva de hallazgos recientes en farmacogenómica de una manera que pueda motivar a los médicos a considerar la genotipificación preventiva.

Debido a las diferencias nacionales en el coste tanto de las pruebas farmacogenéticas de laboratorio como de la atención médica en general, es difícil estimar la rentabilidad del genotipado preventivo en psiquiatría. **Karamperis et al.** revisaron recientemente esta área y encontraron que 16 de 18 estudios (89%) mostraron resultados a favor de las pruebas de tratamiento guiadas por farmacogenómica, de las cuales nueve intervenciones guiadas por el genoma fueron rentables y siete no fueron más costosas que el tratamiento estándar. La mejor evidencia de apoyo fue, como se esperaba, para las asociaciones de genes y fármacos CYP2D6 y CYP2C19. Utilizando un modelo económico de coste-utilidad de las pruebas genéticas preventivas para respaldar la farmacoterapia en pacientes con depresión mayor en atención primaria, **Sluiter et al.** indicaron que la detección de CYP2D6 es rentable, pero esta hipótesis aún requiere mayor validación. Por tanto, cada vez hay más pruebas que respaldan la rentabilidad de las intervenciones guiadas por el genoma en psiquiatría, y se espera que más estudios confirmen esta conclusión.

En cuanto a las consideraciones éticas, la individualización del tratamiento basada en la farmacogenómica es beneficiosa para el paciente y no constituye una preocupación ética primaria, porque los análisis se centran exclusivamente en variantes relevantes para el tratamiento farmacológico. Aunque la secuenciación del genoma completo a veces puede conducir a hallazgos incidentales de, por ejemplo, genes de riesgo para enfermedades particulares, esto rara vez es un problema cuando se utilizan las herramientas comerciales predefinidas de genotipado farmacogenómico. Sin embargo, a diferencia de las pautas para el manejo de hallazgos incidentales desarrolladas para la secuenciación del exoma completo o del genoma completo, no se han desarrollado pautas de este tipo para los laboratorios clínicos que realizan análisis farmacogenómicos. Por lo tanto, es importante educar a los pacientes y proveedores para minimizar cualquier temor relacionado con hallazgos incidentales y sus posibles consecuencias negativas.

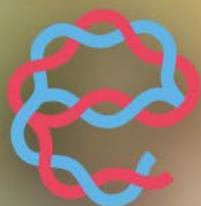
Jukic M et al. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update Trends in Pharmacological Sciences, 2022; 43(12):1055-1069. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.011>.

Mecanismo molecular del transporte de colina y etanolamina en humanos

Las proteínas 1 y 2 relacionadas con el receptor del subgrupo C del virus de la leucemia felina humana (FLVCR1 y FLVCR2) son miembros de la superfamilia de facilitadores principales. Su disfunción está relacionada con varios trastornos clínicos, incluidos PCARP, HSAN y síndrome de Fowler. Estudios anteriores concluyeron que FLVCR1 puede funcionar como un exportador de hemo, mientras que se sugirió que FLVCR2 actuaría como un importador de hemo, pero aún no se habían logrado pruebas bioquímicas y moleculares detalladas concluyentes sobre la función de ambos transportadores. **Keiken Ri y colegas** mostraron que FLVCR1 y FLVCR2 facilitan el transporte de colina y etanolamina a través de la membrana plasmática, utilizando un proceso de translocación de sustrato impulsado por la concentración. A través de análisis estructurales y computacionales, han identificado distintos estados conformacionales de los FLVCR y desentrañaron la química de coordinación subyacente a sus interacciones con el sustrato. Los residuos de triptófano y tirosina completamente conservados forman la bolsa de unión de ambos transportadores y confieren selectividad por colina y etanolamina a través de interacciones catión- π . Estos hallazgos aclaran los mecanismos de transporte de colina y etanolamina por FLVCR1 y FLVCR2, mejoran nuestra comprensión de las mutaciones asociadas a enfermedades que interfieren con estos procesos vitales y arrojan luz sobre la dinámica conformacional de estas principales proteínas de la superfamilia facilitadora durante el ciclo de transporte.

La familia del receptor del subgrupo C del virus de la leucemia felina (FLVCR), miembro de la superfamilia de facilitadores principales (MFS) de transportadores activos secundarios, consta de cuatro parálogos codificados por el grupo de genes humanos SLC491. FLVCR1 (también conocido como SLC49A1 o MFSD7B) se identificó inicialmente como el receptor de superficie celular para el virus de la leucemia felina (FeLV). FLVCR2 (también conocido como SLC49A2 o MFSD7C) comparte un 60% de identidad de secuencia con FLVCR1 en el dominio transmembrana pero no se une a la proteína de la envoltura del subgrupo C del virus de la leucemia felina. Ambos transportadores exhiben una distribución tisular ubicua en humanos y tienen importantes implicaciones hematopatológicas y neuropatológicas. La disfunción de FLVCR1 causada por mutaciones de la línea germinal se asocia con ataxia de la columna posterior con retinitis pigmentosa (PCARP) y neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias (HSAN). De manera similar, el truncamiento y las mutaciones sin sentido en FLVCR2 se asocian con vasculopatía proliferativa cerebral autosómica recesiva (síndrome de Fowler). Además, se sugiere que ambas variantes de FLVCR tienen un papel clave en el desarrollo y la diferenciación celular, incluidas la angiogénesis y la tumorigénesis.

Ri, K., Weng, TH., Claveras Cabezudo, A. et al. Molecular mechanism of choline and ethanolamine transport in humans. Nature 630, 501–508 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07444-7>



euroespes
health



Epigenética

Silenciamiento genético priónico en cerebro

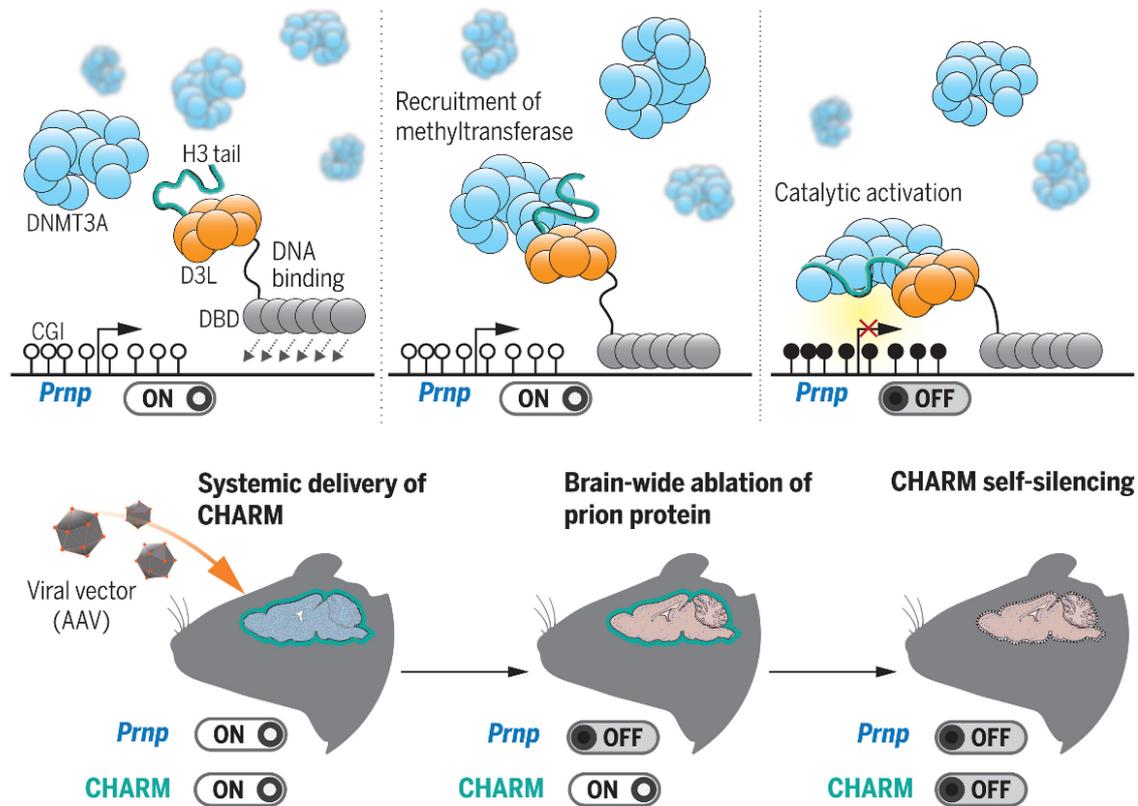
Las enfermedades priónicas son trastornos neurodegenerativos devastadores que invariablemente son fatales, pero la eliminación de la proteína priónica de las neuronas puede proteger contra la progresión de la enfermedad. **Neumann et al.** desarrollaron un silenciador epigenético compacto llamado CHARM que podría desactivar eficientemente el gen priónico en todo el cerebro del ratón cuando se administra sistémicamente mediante un vector viral sin cambiar la secuencia de ADN subyacente. El editor epigenético también se puede programar para que se apague después de silenciar a su objetivo, limitando así los posibles efectos adversos de la expresión a largo plazo. CHARM representa una modalidad terapéutica que podría aplicarse a una variedad de otras enfermedades causadas por la acumulación tóxica de proteínas no deseadas.

Las enfermedades priónicas son trastornos neurodegenerativos mortales causados por un plegamiento incorrecto de la proteína priónica en el cerebro. Los casos pueden manifestarse espontáneamente, heredarse genéticamente o adquirirse mediante transmisión (p. ej., enfermedad de las vacas locas). Aunque actualmente no existen tratamientos eficaces, se ha demostrado que reducir los niveles de proteína priónica en el cerebro detiene la progresión de la enfermedad en modelos animales con efectos adversos mínimos. Además, la proteína priónica no es esencial en los mamíferos, lo que indica que reducir su expresión en el cerebro es una estrategia terapéutica viable.

Los medicamentos genéticos son muy prometedores, pero a menudo son difíciles de trasladar a la clínica. Las tecnologías actuales de edición de ADN basadas en CRISPR son moléculas grandes y complejas que son difíciles de implementar y se han asociado con resultados de edición no deseados. Por lo tanto, Neumann y colegas desarrollaron un enfoque de edición epigenética para desactivar permanentemente la expresión de la proteína priónica en el cerebro sin alterar la secuencia de ADN subyacente ni conducir a la expresión continua de un ARNm y una proteína alterados. Esta estrategia utiliza la metilación del ADN para lograr un silenciamiento transcripcional a largo plazo. Sin embargo, los editores epigenéticos actuales son citotóxicos en algunas circunstancias y son demasiado grandes para caber en un vector de virus adenoasociado (AAV), el vehículo de administración preferido al sistema nervioso central.

Para abordar estos desafíos, los autores diseñaron un editor epigenético compacto y sin enzimas denominado CHARM (cola de histona acoplada para la liberación de autoinhibición de metiltransferasa). A través de una fusión directa con la cola de histona H3 y un dominio Dnmt3l no catalítico, CHARM puede reclutar y activar ADN metiltransferasas expresadas endógenamente en la célula para metilar el gen diana. CHARM puede actuar independientemente de los dominios de represión transcripcional KRAB y es compatible con múltiples modalidades de unión al ADN, incluidos CRISPR-Cas, efectores similares a activadores de la transcripción y proteínas con dedos de zinc. El pequeño tamaño de las proteínas con dedos de zinc permite alojar hasta tres elementos dirigidos al ADN en un solo AAV con espacio adicional para que los elementos reguladores confieran especificidad de tipo celular. Cuando se acopla a un dominio de dedos de zinc dirigido a una proteína priónica y se administra al cerebro del ratón a través de AAV, CHARM metila el promotor del gen priónico y logra una reducción de hasta el 80% en todo el cerebro de la proteína priónica neuronal, superando con creces la reducción mínima requerida para obtener un beneficio terapéutico. Además, desarrollaron autosilenciadores CHARM que se desactivan de forma autónoma después de silenciar a su objetivo. Este enfoque limita temporalmente la expresión de CHARM para evitar la antigenicidad potencial y la actividad fuera del objetivo resultante de la expresión crónica en neuronas que no se dividen.

Este estudio representa la primera demostración de la administración mediada por AAV de un editor epigenético que puede metilar de forma programable el ADN en el cerebro para lograr un silenciamiento potente y duradero de un gen diana. CHARM evita la sobreexpresión de dominios catalíticos potencialmente citotóxicos aprovechando la maquinaria endógena de metilación del ADN. Su tamaño compacto permite estrategias modulares de autosilenciamiento, facilita la focalización multiplexada y mejora la compatibilidad con otras modalidades de administración, como las nanopartículas lipídicas. Este trabajo podría permitir un tratamiento eficaz para pacientes con enfermedad priónica, así como otras enfermedades neurodegenerativas que implican la acumulación de agregados de proteínas tóxicas. De manera más general, CHARM representa la próxima generación de editores epigenéticos seguros y fáciles de entregar para intervenciones terapéuticas y descubrimientos biológicos.



CHARM es un editor epigenético para la metilación selectiva del ADN y el silenciamiento de genes. (Arriba) CHARM consta de un dominio de unión al ADN (DBD) fusionado con el dominio Dnmt3l (D3L) y la cola de histona H3. CHARM está dirigido al promotor de la proteína priónica (*Prnp*), D3L recluta la metiltransferasa endógena DNMT3A y la cola H3 activa DNMT3A para silenciar *Prnp* mediante la metilación de la isla de citosina-guanina dinucleótido (CpG) (CGI). (Abajo) CHARM administrado por AAV silencia *Prnp* en todo el cerebro del ratón. El autosilenciamiento de CHARM limita temporalmente su expresión.

Neuman AN et al. Brainwide silencing of prion protein by AAV-mediated delivery of an engineered compact epigenetic editor. *Science*, Vol 384, Issue 6703. DOI: [10.1126/science.ado7082](https://doi.org/10.1126/science.ado7082).

Editar Genomas a capricho

Una enzima extraña del 'gen saltador' edita los genomas sin romper el ADN. Un ARN programable que une un donante genético y un objetivo podría presagiar un enfoque más seguro y flexible para los cambios cromosómicos a gran escala. Una rareza molecular encontrada en bacterias podría ser la clave para rediseñar genomas a voluntad, permitiendo a los investigadores insertar, eliminar o invertir grandes segmentos de ADN. La técnica, descrita en tres artículos publicados este mes en *Nature* y *Nature Communications*, aprovecha la capacidad natural de secuencias genéticas móviles, llamadas genes saltarines, para insertarse en los genomas. Guiado por una molécula de ARN llamada ARN "puente" o "ARN de búsqueda", se ha demostrado que el sistema edita genes en una bacteria y en reacciones de probeta, pero aún no está claro si puede adaptarse para funcionar en células humanas. Si puede, podría ser revolucionario, debido a su pequeño tamaño y su capacidad para realizar cambios genéticos de miles de bases (mucho más grandes de lo que es práctico con el sistema de edición del genoma CRISPR-Cas9) sin romper el ADN.

"Si esto funciona en otras células, cambiará las reglas del juego", afirma **Sandro Fernandes Ataíde**, biólogo estructural de la Universidad de Sydney en Australia y autor del artículo de *Nature Communications*. "Está abriendo un nuevo campo en la edición de genes".

Como muchas celebridades, el ascenso de CRISPR–Cas9 a la fama ha estado plagado de titulares engañosos. Aunque el método puede utilizarse para reescribir pequeños segmentos de genomas, no es el sistema totalmente versátil de cortar y pegar que algunas noticias han presentado. La técnica se utiliza con mayor frecuencia para cambiar solo una o unas pocas bases del ADN, y eso generalmente requiere primero romper el ADN y luego confiar en los sistemas innatos de reparación del ADN de la célula para generar el cambio deseado. Sin embargo, esto abre la puerta a daños genéticos colaterales no deseados a medida que la célula implementa la reparación.

A medida que CRISPR avanza hacia la medicina humana, los investigadores están ansiosos por ampliar su conjunto de herramientas de edición del genoma para poder insertar genes completos o incluso múltiples en la ubicación que elijan. Hacerlo les permitiría desarrollar una terapia que trate a personas que tienen varias mutaciones en un solo gen, en lugar de atacar cada mutación con un enfoque personalizado. Y la capacidad de editar varios genes podría permitir a los investigadores diseñar células inmunitarias para atacar el cáncer de múltiples maneras, manteniendo al mismo tiempo el control sobre dónde se insertan esos genes en el genoma.

"Lo que realmente queremos hacer en el futuro es poder diseñar secciones enteras de nuestro genoma, no bases individuales", dice **Patrick Hsu**, bioingeniero del *Arc Institute* en Palo Alto, California, y autor de ambos artículos de *Nature*. Para buscar herramientas, Hsu y sus colegas examinaron una clase diversa de enzimas que permiten que los elementos móviles del ADN en las bacterias salten de un lugar a otro. Se centraron en una familia de elementos transponibles llamada IS110.

El equipo descubrió que las enzimas de la familia IS110 utilizan un sistema de direccionamiento complejo e inusual basado en ARN. Un extremo del ARN se une a un fragmento de ADN que se insertará en el genoma y el otro extremo se une a un fragmento de ADN en el sitio del genoma donde irá la carga. Debido a que el ARN une los dos segmentos de ADN, el equipo denominó a estas moléculas "ARN puente". Al cambiar las secuencias en cada extremo de este puente, los investigadores pudieron programar las enzimas IS110 para insertar una carga de su elección donde quisieran en el genoma. Utilizaron el sistema para insertar con precisión un fragmento de ADN de casi 5000 bases de largo en el genoma de la bacteria *Escherichia coli*, y para escindir e invertir otro fragmento de ADN del genoma de *E. coli*.

Trabajando independientemente de Hsu, Ataide y sus colegas caracterizaron la bioquímica de las moléculas IS110, así como las de otra familia, llamada IS1111, que utiliza un mecanismo similar y también es programable. Llaman a sus intermediarios de ARN "sekRNA".

Descubrir y explotar estos mecanismos es un logro notable, dice **Elizabeth Kellogg**, que estudia elementos móviles del ADN llamados transposones en el Hospital de Investigación Infantil St. Jude en Memphis, Tennessee. "A todo el mundo le encanta que los transposones puedan insertar grandes cargas de ADN", afirma, "pero lograr que sean programables y específicos para un sitio es extremadamente difícil".

Otros sistemas de transposición que los investigadores han explorado para la edición del genoma son más complejos y a menudo constan de múltiples proteínas. En otro artículo publicado en *Nature* este mes, los investigadores determinaron cómo los componentes clave de algunas de estas elaboradas máquinas forman una estructura compleja conocida como transpososoma, que funciona junto con una enzima llamada transposasa para permitir que los elementos genéticos móviles salten por el genoma.

De manera similar, los esfuerzos por diseñar sistemas basados en CRISPR para realizar grandes manipulaciones en el genoma a menudo también requieren múltiples proteínas o una fusión de una enzima Cas con otra proteína. Por ejemplo, un artículo publicado el 26 de junio en *Cell* describe un método para duplicar fragmentos del genoma de hasta 100 millones de bases (más grandes que algunos cromosomas humanos) utilizando una proteína Cas9 unida a una enzima que puede copiar la secuencia del donante.

Los sistemas IS110 e IS111, por el contrario, requieren solo una proteína, y esto es menos de la mitad del tamaño de muchas de las enzimas Cas utilizadas en los sistemas de edición del genoma CRISPR. Esa diferencia de tamaño es importante para las aplicaciones médicas: los virus que a menudo se utilizan para transportar componentes de edición del genoma a las células humanas tienen una capacidad de carga limitada. Pero los sistemas CRISPR también tienen la ventaja de la versatilidad, afirma **Chengzu Long**, bioingeniero de *Langone Health* de la Universidad de Nueva York en la ciudad de Nueva York. Algunas enzimas Cas funcionan en casi todos los tipos de células estudiadas.

Hasta ahora, los miembros de la familia IS110 no parecen funcionar bien en células de mamíferos, afirma **Hiroshi Nishimasu**, biólogo estructural de la Universidad de Tokio que trabajó con Hsu para determinar el mecanismo por el cual una enzima IS110 se dirige al ADN. El equipo ahora está tratando de diseñarlos para que funcionen mejor en células de mamíferos. Independientemente de su éxito allí, el mecanismo IS110 se destaca como una forma novedosa y "elegante" mediante la cual los elementos móviles del ADN pueden viajar alrededor del genoma, dice **Nancy Craig**, vicepresidenta senior de *SalioGen Therapeutics*, una empresa de biotecnología en Lexington, Massachusetts, que tiene como objetivo desarrollar herramientas de edición del genoma utilizando transposones de mamíferos.



Mazorcas de maíz con granos de maíz multicolores de muchos tonos de amarillo, morado, rojo y naranja. Los genes saltarines, como los que dan a este maíz su coloración distintiva, han proporcionado un nuevo mecanismo de edición de genes. Crédito: Getty

Ledford H. *Nature*, 27 June, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02141-x>

Durrant, M. G. et al. *Nature* 630, 984–993 (2024).

Hiraizumi, M. et al. *Nature* 630, 994–1002 (2024).

Siddiquee, R., Pong, C. H., Hall, R. M. & Ataide, S. F. *Nature Commun.* 15, 5235 (2024).

de la Gándara, Á. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07550-6> (2024).

Zhang, R. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.056> (2024).

La dieta del padre influye en la salud metabólica del hijo a través del ARN del espermatozoide

El ADN de unos orgánulos llamados mitocondrias no se hereda del padre. Pero los ARN mitocondriales que detectan la dieta paterna y la calidad mitocondrial pasan del espermatozoide al óvulo, lo que afecta el metabolismo de la descendencia.

El ADN que se encuentra en orgánulos llamados mitocondrias (ADNmt) se hereda exclusivamente de la madre, debido a mecanismos que incluyen la eliminación del ADNmt de los espermatozoides antes de la fertilización. Sin embargo, varios tipos de ARN transportados por los espermatozoides pueden responder a las condiciones ambientales e influir en los rasgos (fenotipos) de la descendencia, incluso si desarrollan o no trastornos metabólicos. En un artículo en *Nature*, **Tomar et al.** encuentran que, tanto en ratones como en humanos, ARN mitocondriales específicos en el espermatozoide actúan como sensores de la dieta paterna y la calidad mitocondrial. Esto regula potencialmente el metabolismo de la descendencia al afectar el desarrollo embrionario.

Los espermatozoides se desarrollan primero en los testículos y luego viajan a través de un tubo largo y enrollado llamado epidídimo, donde maduran y se almacenan. Los autores se propusieron analizar las distintas contribuciones de los entornos testicular y epidídimo a la salud de la descendencia. Lo hicieron alimentando a dos grupos de ratones machos con dietas altas en grasas programadas meticulosamente y diseñadas para emular los hábitos alimentarios que producen obesidad en los humanos. En un grupo, los ratones fueron alimentados con una dieta alta en grasas durante dos semanas antes de aparearse con las hembras, lo que significaba que su espermatozoide epididimal había sido influenciado por la dieta. Alrededor del 30% de la descendencia masculina (pero no femenina) de estos ratones exhibió intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, rasgos que están asociados con afecciones metabólicas como la diabetes tipo 2 en humanos. En el segundo grupo, los machos fueron alimentados con una dieta alta en grasas durante dos semanas, luego se les permitió vaciar el espermatozoide maduro antes de ser alimentados con una dieta normal durante cuatro semanas. Esto significaba que, en el momento en que se concibió a los hijos, sólo el espermatozoide testicular de los padres había sido influenciado por la dieta rica en grasas. Las crías de estos animales no mostraron signos de trastornos metabólicos. Esto pone de relieve la sensibilidad de los espermatozoides del epidídimo a la dieta del padre y su impacto en la salud de la descendencia.

Para investigar los mecanismos subyacentes, el equipo analizó los pequeños ARN no codificantes (sncRNA) del espermatozoide. Estas breves transcripciones de ARN, que no se traducen en proteínas, son cruciales para mediar en la herencia de fenotipos por medios epigenéticos, es decir, sin cambios en la secuencia de ADN. Utilizando una tecnología de secuenciación convencional de alto rendimiento llamada sncRNA-seq para identificar y cuantificar pequeñas moléculas de ARN en una muestra, los autores descubrieron que alrededor de una cuarta parte de los sncRNA mitocondriales estaban muy regulados positivamente en ratones alimentados con una dieta rica en grasas. Entre estos pequeños ARN mitocondriales, los derivados del ARN de transferencia (mt-tsRNA) o del ARN ribosómico (mt-rsRNA) se vieron especialmente afectados. Por el contrario, los tsRNA y rsRNA que eran genómicos (derivados del ADN nuclear en lugar del ADN mitocondrial) mostraron cambios relativamente pequeños. Es importante destacar que el espermatozoide de ratones con una dieta alta en grasas durante dos semanas seguida de una recuperación de cuatro semanas con una dieta normal mostró cambios mínimos en los sncRNA.

Una enzima materna reprograma el ADN paterno para tener una descendencia sana. Tomar y sus colegas también observaron datos derivados de humanos. Descubrieron que los niveles de mt-tsRNA (pero no de tsRNA genómicos) en el espermatozoide se correlacionan con el índice de masa corporal (IMC) del padre, y que el sobrepeso paterno se asocia con trastornos metabólicos en sus hijos. Estos datos sugieren que los sncRNA mitocondriales en los espermatozoides actúan como sensores moleculares que responden a los desafíos metabólicos tanto en ratones como en humanos. Esto podría deberse a que la transcripción del ADN genómico está inactiva en los espermatozoides maduros, mientras que la transcripción del ADNmt permanece activa.

¿Qué podría haber detrás de estas observaciones? Un escenario plausible es que una dieta rica en grasas induzca daño mitocondrial o disfunción en los espermatozoides, lo que resulta en aumentos compensatorios en la transcripción del ADNmt para que los espermatozoides puedan mantener la energía y la motilidad. Sin embargo, esto también daría lugar a una acumulación anormal de ARNt

mitocondrial, ARN ribosómico y sus fragmentos (mt-tsRNA, mt-rsRNA), alterando el "código de ARN espermático", que transporta información hereditaria crucial para el control de los fenotipos en la descendencia. En otras palabras, este escenario sugeriría un equilibrio entre mantener la función mitocondrial y preservar la precisión de la información del ARN transmitida por los espermatozoides. Esta idea se alinea con informes anteriores de que una dieta alta en azúcar en humanos puede aumentar simultáneamente la motilidad de los espermatozoides (posiblemente debido a una mayor actividad mitocondrial) y elevar la expresión del sncRNA mitocondrial en los espermatozoides.

La alteración de la función mitocondrial por medios genéticos reflejaba el efecto de una dieta rica en grasas. Los autores descubrieron que cuando los ratones macho portaban mutaciones en genes (como Mrpl23 y Ndufb8) que son importantes para la función mitocondrial, tenían altos niveles de mt-tsRNA en el extremo 5' (pero no en el extremo 3') de mt-ARNt en sus espermatozoides y dieron lugar a descendencia masculina con trastornos metabólicos. Este hallazgo respalda la idea de que la firma de los mt-tsRNA actúa como una "lectura molecular" de la calidad o función mitocondrial alterada. Aunque los espermatozoides no transmiten el ADNmt mutado a la descendencia, las alteraciones en la función mitocondrial, que posiblemente se señalen a través de mt-tRNA o mt-tsRNA, o ambos, y potencialmente a través de otras moléculas portadoras de información, pueden afectar profundamente la salud de la descendencia.

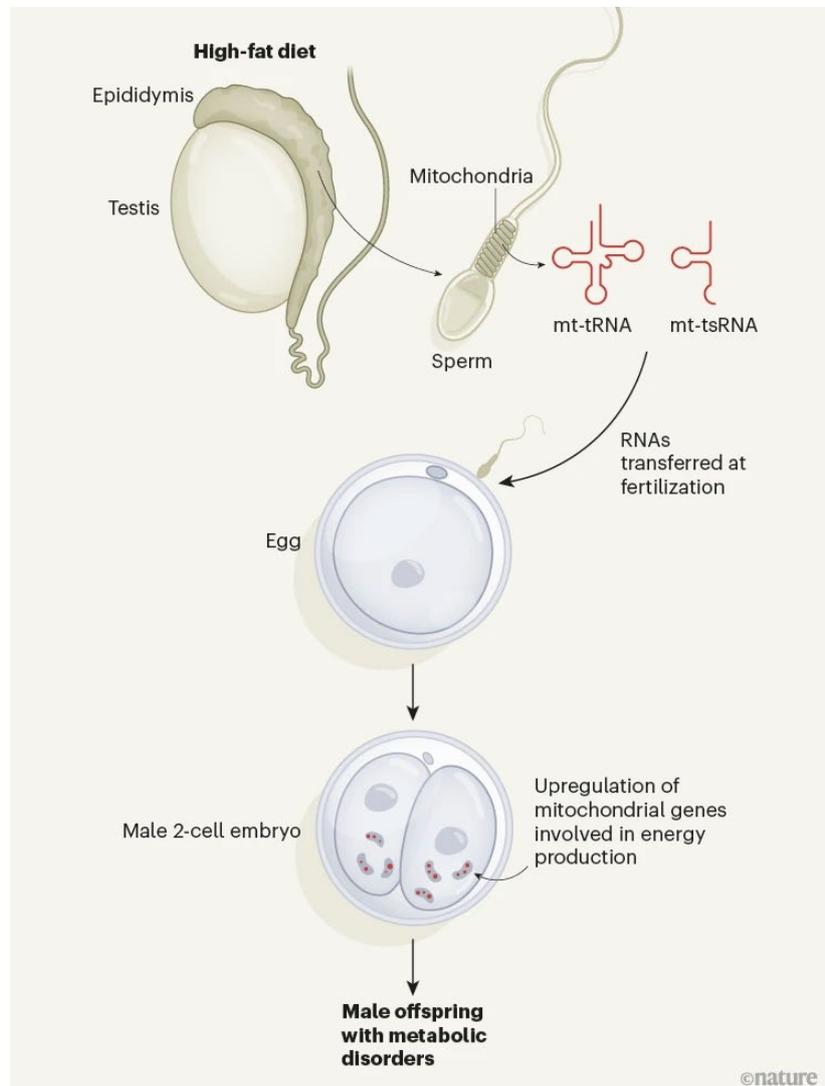
Los microbios intestinales de papá son importantes para la salud del embarazo y el crecimiento del bebé. Para investigar más a fondo la relación entre los ARN mitocondriales de los espermatozoides y la salud de la descendencia, el equipo creó embriones de ratón híbridos mediante fertilización *in vitro* utilizando esperma de ratones macho alimentados con una dieta rica o baja en grasas, y ovocitos (óvulos) de ratones hembra pertenecientes a una línea genética diferente. De esta manera, podrían rastrear el origen parental de los ARNmt observando variaciones genéticas menores, conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido, que difieren entre los padres. Los autores utilizaron la secuenciación de ARN para perfilar las transcripciones de ARN celular (el transcriptoma) en embriones híbridos en la etapa de dos células. Un enfoque analítico llamado análisis de componentes principales, que permite trazar las diferencias en la expresión genética entre muestras, reveló que los embriones tenían diferentes perfiles transcriptómicos mitocondriales (pero no genómicos) que estaban asociados con la dieta del padre. Alrededor del 30% de los embriones masculinos engendrados por ratones que fueron alimentados con una dieta alta en grasas tenían niveles de mt-tRNA paternos que eran alrededor de 12 veces más altos que los de los embriones de padres con una dieta baja en grasas. El resto de los embriones masculinos y todos los embriones femeninos tenían ARNmt paternos que eran entre dos y tres veces más altos. Se observó una reprogramación transcripcional considerable en el mismo 30% de los embriones masculinos, particularmente en genes implicados en la fosforilación oxidativa, la vía por la cual las mitocondrias producen la molécula principal, ATP, que las células utilizan para obtener energía.

El hecho de que el 30% de los embriones masculinos con niveles muy altos de mt-tRNA coincidiera con el 30% de la descendencia masculina que tenía trastornos metabólicos es intrigante, porque insinúa una conexión entre el aumento de mt-tRNA paternos (y posiblemente mt-tsRNA) en embriones y resultados metabólicos en la descendencia.

A pesar de los avances descritos en este estudio, quedan muchas preguntas. En particular, ¿cómo afectan los ARN del esperma al desarrollo embrionario? Curiosamente, la fosforilación oxidativa y el estado funcional de las mitocondrias afectan la diferenciación celular. Por lo tanto, alterar cualquiera de estos factores podría sesgar las decisiones sobre el destino embrionario. Tal decisión podría ser si una célula se diferencia para convertirse en parte de la masa celular interna (que forma el embrión) o en parte del trofotodermo (que se convierte en tejido de soporte de la placenta). Un desequilibrio en estos tipos de células puede conducir a un desarrollo desproporcionado del cuerpo del embrión en comparación con su placenta, lo que podría dar como resultado un peso al nacer demasiado alto o bajo, un factor de riesgo de trastornos metabólicos de aparición en la edad adulta.

Los mecanismos que gobiernan la transcripción en las mitocondrias de los espermatozoides y las enzimas necesarias para la producción de sncRNA mitocondrial siguen sin explorarse. Fundamentalmente, los mt-tsRNA y otros sncRNA albergan modificaciones bioquímicas que sesgan los resultados de secuenciación obtenidos a partir del sncRNA-seq convencional. Los métodos que se han desarrollado en los últimos años pueden superar este desafío y proporcionar conocimientos más profundos sobre el panorama de los sncRNA en el esperma. El próximo desafío consiste en descifrar los mecanismos moleculares mediante los cuales los mt-tRNA y mt-tsRNA del

espermatozoide influyen en el desarrollo embrionario. Es posible que esto ocurra no sólo a través de los medios típicos por los cuales los sncRNA regulan la expresión genética (es decir, uniéndose a ARN o ADN que tiene una secuencia de ácido nucleico complementaria) sino también a través de cambios dinámicos en sus estructuras tridimensionales y en sus funciones, interacciones con socios de unión inesperados, como proteínas y moléculas de metabolitos. Una comprensión más profunda del código de ARN del espermatozoide puede ayudar a los científicos y médicos a tomar decisiones informadas que puedan predecir, o incluso mitigar, el riesgo de trastornos metabólicos en la descendencia en medio de niveles crecientes de obesidad y diabetes en todo el mundo.



Los ARN de las mitocondrias del espermatozoide detectan la dieta del padre e influyen en la salud de la descendencia. Los espermatozoides se producen en los testículos y maduran en una estructura llamada epidídimo. Tomar et al. descubrieron que alimentar a ratones macho con una dieta rica en grasas aumenta los niveles de pequeños ARN no codificantes (sncRNA) en las mitocondrias de sus espermatozoides epididimales, posiblemente como respuesta a una disfunción mitocondrial. Durante la fertilización, los sncRNA mitocondriales (mt-tRNA y mt-tsRNA) se entregan al óvulo, lo que da como resultado que una parte de los embriones tenga niveles altos de estos sncRNA y muestre una regulación positiva de los genes implicados en la producción de energía mitocondrial. Una proporción similar de hijos varones de varones que fueron alimentados con una dieta rica en grasas exhibieron trastornos metabólicos, lo que sugiere un vínculo entre los perfiles de ARN mitocondrial en el espermatozoide del padre y los rasgos metabólicos del hijo. Es posible que los cambios en la expresión genética inducidos por los sncRNA mitocondriales puedan afectar la diferenciación de las células en el embrión temprano, influyendo en la relación de crecimiento entre el feto y la placenta.

Cai C, Chen Q. *Nature* 630, 571-573 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01502-w>

Tomar, A. et al. *Nature* 630, 720-727 (2024).

La posición nuclear y la producción local de acetil-CoA regulan el estado de la cromatina

La acetilación de histonas regula la expresión genética, la función celular y el destino celular. **Philipp Willnow y Aurelio A. Teleman** estudiaron el patrón de acetilación de histonas en el tejido epitelial del disco del ala de *Drosophila*. H3K18ac, H4K8ac y la acetilación total de lisina aumentan en el borde exterior del disco. Este patrón de acetilación está controlado por la posición nuclear, mediante la cual los núcleos se mueven continuamente desde ubicaciones apicales a basales dentro del epitelio y exhiben altos niveles de H3K18ac cuando están cerca de la superficie del tejido. Estos núcleos de superficie tienen niveles elevados de acetil-CoA sintasa, que genera acetil-CoA para la acetilación de histonas. La fuente de carbono para la acetilación de histonas en el borde es la β -oxidación de ácidos grasos, que también aumenta en el borde. La inhibición de la β -oxidación de ácidos grasos hace que los niveles de H3K18ac disminuyan en la proximidad genómica de los genes implicados en el desarrollo del disco. En resumen, existe una marca física en el borde exterior del ala y otros epitelios imaginales en *Drosophila* que afecta la expresión genética.

La acetilación de histonas regula la expresión génica al reducir la compactación de la cromatina y al afectar el reclutamiento de proteínas lectoras, como los coactivadores transcripcionales del ADN. La acetilación de histonas generalmente se correlaciona con la cromatina transcripcionalmente activa y está enriquecida en potenciadores y promotores activos. Se requiere una acetilación adecuada de las histonas para el desarrollo de los tejidos, y una acetilación alterada de las histonas está relacionada con el cáncer. Aunque los niveles de acetilación de histonas se ven afectados por la actividad de las proteínas lisina acetiltransferasa y desacetilasa, también están regulados por el estado metabólico celular. Por ejemplo, las tasas de glucólisis influyen en los niveles celulares de acetil-CoA, que a su vez afectan la acetilación de histonas. Además, las sirtuina histona desacetilasas (HDAC) requieren NAD⁺ como cofactor, que vincula aún más el estado redox celular con la acetilación de histonas.

Otro factor importante en el desarrollo de los tejidos es la posición de los núcleos dentro de las células, que está regulada activamente por interacciones con el citoesqueleto. Durante la mitosis, los núcleos se mueven desde las regiones basales a las apicales del epitelio para permitirles redondearse para la citocinesis y permitir divisiones celulares orientadas. También se cree que el posicionamiento nuclear tiene un papel instructivo en otros procesos biológicos como la señalización Notch.

Willnow, P., Teleman, A.A. Nuclear position and local acetyl-CoA production regulate chromatin state. Nature 630, 466–474 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07471-4>

La regulación genética de la accesibilidad a la cromatina específica del tipo celular da forma a la etiología de la enfermedad cerebral

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han llevado a la identificación de cientos de *loci* genéticos que se asocian con un mayor riesgo de sufrir una variedad de enfermedades cerebrales, como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, identificar los mecanismos moleculares que subyacen a los hallazgos de GWAS sigue siendo un desafío debido al desequilibrio de vinculación entre las variantes genéticas. Además, muchas variantes de riesgo se encuentran en regiones no codificantes del genoma que están enriquecidas en elementos reguladores, lo que sugiere que estas variantes afectan la expresión génica más que la estructura y función de las proteínas.

El examen de los *loci* de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL), especialmente los eQTL específicos del tipo de célula, ha identificado recientemente señales reguladoras genéticas que se comparten entre la expresión génica y los rasgos de enfermedades cerebrales. Sin embargo, nuestra

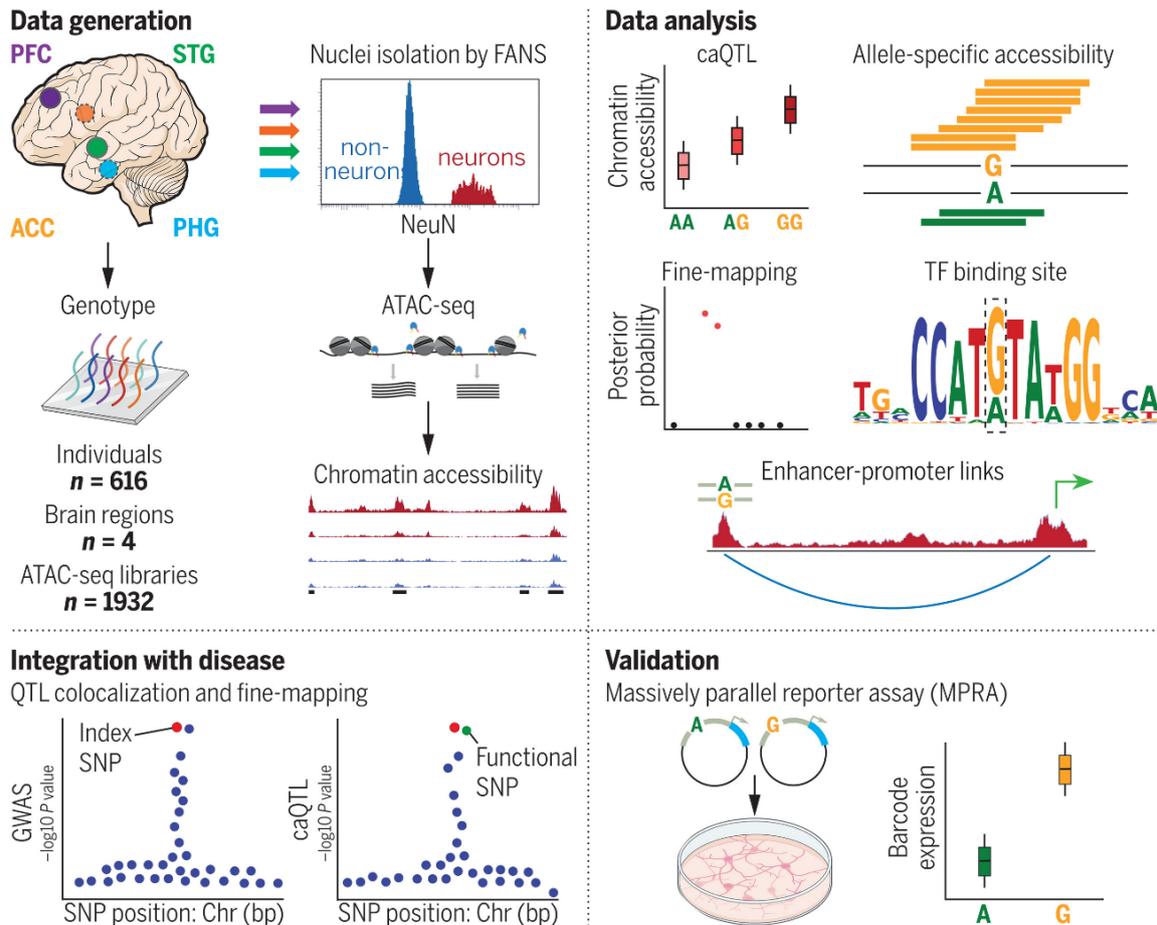
comprensión de los procesos reguladores específicos del tipo celular que impulsan la variación en los rasgos moleculares que median el riesgo de enfermedad sigue siendo limitada.

Las secuencias reguladoras, incluidos promotores, potenciadores, aislantes y silenciadores transcripcionales, están enriquecidas en regiones abiertas de cromatina (OCR). Es importante destacar que las variantes genéticas que influyen en la accesibilidad de la cromatina pueden, a su vez, activar o suprimir la expresión genética al alterar la función de estos elementos reguladores. Debido a que el estado de la cromatina está directamente relacionado con la regulación de la actividad transcripcional, la presencia de señales QTL de accesibilidad a la cromatina colocalizadas (caQTL) y eQTL dentro de un *locus* determinado puede revelar elementos reguladores funcionales, conectando variantes de riesgo con genes causantes y procesos patológicos. Encontrar elementos reguladores relevantes para la enfermedad, especialmente aquellos con efectos específicos del tipo de célula, puede proporcionar los medios para identificar objetivos terapéuticos para una variedad de trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos.

Para investigar la regulación genética de la accesibilidad a la cromatina en el cerebro, así como su impacto en la enfermedad, **Biao Zeng y colegas** del *Center for Disease Neurogenomics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*, del *Department of Psychiatry*, y del *Department of Genetics and Genomic Sciences*, y del *Friedman Brain Institute*, de la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai*, en New York, analizaron 1932 bibliotecas ATAC-seq (ensayo para cromatina accesible por transposasa con secuenciación) específicas de tipos de células que consisten en neuronas y no neuronas aisladas de cuatro regiones cerebrales funcionalmente distintas de 616 cerebros humanos *post mortem*. El estudio identificó 34 539 OCR con caQTL y muestra que el control genético de la accesibilidad a la cromatina tiene un alto grado de especificidad del tipo de célula. Utilizando mapeo estadístico fino, colocalización de eQTL y caQTL y accesibilidad a la cromatina específica de alelo, identificaron posibles mecanismos moleculares que median los efectos de las variantes de riesgo de enfermedad. La integración de los resultados de caQTL y eQTL con los resultados de GWAS de seis enfermedades cerebrales identificó 72 genes y 92 OCR que median el riesgo de enfermedad.

Al probar el impacto funcional de 19 893 variantes causales potenciales en neuronas excitadoras derivadas de células madre pluripotentes inducidas por humanos, utilizando un ensayo de indicador paralelo masivo (MPRA), identificaron 476 variantes con efectos alélicos. En todo el genoma, descubrieron que la anotación de variantes sobre la base de la accesibilidad de la cromatina neuronal, así como el mapeo estadístico fino de caQTL neuronal y eQTL del homogeneizado cerebral, se pueden utilizar para predecir el cambio del pliegue alélico en la MPRA. La MPRA identificó un efecto alélico en la variante rs3764512, que se prevé que aumentará la accesibilidad local a la cromatina en las neuronas, aumentará la expresión de RAB27B y aumentará el riesgo de trastorno depresivo mayor.

Este trabajo ofrece un catálogo completo que captura la variación en el reguloma del cerebro humano, lo que ilumina los mecanismos moleculares específicos del tipo de célula que subyacen a los trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos. El trabajo destaca un enfoque para pasar de asociaciones estadísticas de GWAS a gran escala a variantes y mecanismos moleculares de enfermedad funcionalmente validados.



Detección de caQTL específica del tipo de célula en el cerebro humano.

La accesibilidad a la cromatina se midió en 1932 alícuotas de neuronas y no neuronas clasificadas de 616 individuos en cuatro regiones cerebrales distintas: corteza prefrontal (PFC), corteza cingulada anterior (ACC), circunvolución temporal superior (STG) y circunvolución parahipocampal (PHG). arriba a la izquierda). Se detectaron caQTL para cada tipo de célula y se incorporaron con accesibilidad a la cromatina específica de alelo (arriba a la derecha). El análisis de colocalización nominó elementos causales de riesgo de enfermedad (abajo a la izquierda). Se utilizó un MPRA en neuronas excitadoras inducidas para detectar QTL cerebrales y validar el impacto alélico en la regulación genética (abajo a la derecha). pb, par de bases; Chr, cromosoma; FANS, clasificación nuclear activada por fluorescencia; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; TF, factor de transcripción.

Zeng B et al. Genetic regulation of cell type-specific chromatin accessibility shapes brain disease etiology. *Science* 2024; Vol 384, Issue 6698. DOI: [10.1126/science.adh4265](https://doi.org/10.1126/science.adh4265).

Reconstitución *in vitro* de reprogramación epigenética en la línea germinal humana

La reprogramación epigenética restablece las memorias epigenéticas de los padres y diferencia las células germinales primordiales (PGC) en proespermatogonias u oogonias mitóticas. Este proceso asegura el desarrollo de células germinales sexualmente dimórficas para la totipotencia. La reconstitución *in vitro* de la reprogramación epigenética en humanos sigue siendo un desafío fundamental. **Yusuke Murase y colegas** del *Institute for the Advanced Study of Human Biology* (ASHBi) y del *Department of Anatomy and Cell Biology* de la *Kyoto University*, establecieron una estrategia para inducir la reprogramación epigenética y la diferenciación de células similares a PGC humanas derivadas de células madre pluripotentes (hPGCLC) en proespermatogonias u oogonias mitóticas, junto con su amplia amplificación (aproximadamente > 10¹⁰ veces). La señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP) es un impulsor clave de estos procesos. La diferenciación de hPGCLC impulsada por BMP implica la atenuación de la vía MAPK (ERK) y las actividades de ADN metiltransferasa tanto *de novo* como de mantenimiento, que probablemente promueven la desmetilación pasiva del ADN acoplada a la replicación. Los hPGCLC deficientes en TET1, una ADN desmetilasa activa abundante en las células germinales humanas, se diferencian en células extraembrionarias, incluido el amnios, con desrepresión de genes clave que portan promotores bivalentes. Estas células no logran activar completamente genes vitales para la espermatogénesis y la ovogénesis, y sus promotores permanecen metilados. Este estudio proporciona un marco para la reprogramación epigenética en humanos y un avance importante en la biología humana. A través de la generación de abundantes proespermatogonias y células similares a oogonias, estos resultados también representan un hito para la investigación de la gametogénesis *in vitro* humana y su posible traducción a la medicina reproductiva.

Las células germinales dan lugar a la totipotencia y aseguran la herencia y la evolución. Se cree que las PGC humanas se especifican alrededor del día embrionario 12 (E12) a E16 (2 semanas después de la fertilización, w.p.f.) en el amnios o el epiblasto posterior de los embriones tempranos posteriores a la implantación. Migran a través del saco vitelino y el endodermo del intestino posterior, colonizando las crestas genitales alrededor del 5-6 w.p.f. marco de tiempo. Durante este período, las PGC humanas inician la reprogramación epigenética, restableciendo los recuerdos epigenéticos de los padres mediante la desmetilación del ADN de todo el genoma (desmetilación de 5-metilcitosina (5mC)) y la remodelación de la modificación de histonas. Alrededor de 7-8 w.p.f., las PGC humanas completan el proceso de reprogramación y se diferencian en proespermatogonias u oogonias mitóticas, precursores de las espermatogonias o la diferenciación de ovocitos, respectivamente.

Murase, Y., Yokogawa, R., Yabuta, Y. et al. *In vitro* reconstitution of epigenetic reprogramming in the human germ line. *Nature* 631, 170–178 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07526-6>



euroespes
health



Seminario

Niveles reducidos de óxido nítrico en demencias

Asociación con otros biomarcadores sanguíneos de Alzheimer

Lola Corzo Vázquez

Departamento de Bioquímica Clínica
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Resumen

El óxido nítrico participa en funciones fisiológicas normales y también en procesos patológicos que conducen al daño tisular debido, en parte, a su naturaleza de radical libre (estrés oxidativo). Se ha reconocido que el estrés oxidativo y la disfunción vascular son factores que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular (DV). Para estudiar la posible relación entre estos procesos y la demencia, hemos analizado los niveles de proteína beta-amiloide plasmática (1-42) (A β), óxido nítrico total (NO $_x$), apolipoproteína E (ApoE), lípidos, vitamina B12 y folato en el suero de 99 pacientes con demencia y 55 controles sin demencia de la misma edad. Tanto los niveles de nitrato como de nitrito se midieron mediante un método colorimétrico utilizando el reactivo de Griess y los niveles de A β en plasma se analizaron mediante un método hipersensible de inmunoensayo por ELISA. Nuestros datos mostraron una disminución significativa de los niveles de NO $_x$ sérico en demencia, especialmente en pacientes con probable EA y DV, en comparación con los controles. Observamos una correlación débil entre los niveles de NO $_x$ sérico y el deterioro cognitivo en demencia; sin embargo, los niveles de NO $_x$ no se asociaron con los niveles ApoE y A β . Tanto en el grupo de demencia como en controles, observamos un patrón de correlación similar entre el colesterol HDL *versus* NO $_x$. No se encontró asociación aparente entre NO $_x$, A β y genes relacionados con EA [APOE (apolipoproteína E), PSEN1 (Presenilina 1)]. Nuestros datos sugieren que NO $_x$ podría contribuir a la patogénesis de la demencia a través de un proceso mediado por el colesterol HDL.

Introducción

El óxido nítrico (NO) es un radical libre producido por la familia de las óxido nítrico sintasas (NOS), que incluye la NOS neuronal constitutiva (nNOS), la NOS endotelial (eNOS) y la NOS inducible (iNOS)[24]. La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor necesario para la síntesis del NO[32]. El NO participa en funciones fisiológicas normales y también puede dañar los tejidos debido, en parte, a su naturaleza de radical libre (estrés oxidativo). Este proceso se refiere a las consecuencias citopatológicas de un desajuste entre las defensas antioxidantes y la producción de radicales libres que conduce a la muerte celular[23]. Se ha reconocido que el estrés oxidativo y la disfunción vascular son factores que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular (VD)[10,30]. Las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) están implicadas en el daño celular en la mayoría de los tejidos, incluidas las neuronas y la glía[29]. El depósito de beta amiloide (A β) y la apolipoproteína E (ApoE) pueden inducir la generación de ROS en el SNC (sistema nervioso central)[3,35]. El gen APOE (19q13.2) codifica la apolipoproteína E (ApoE), una proteína glicosilada asociada a lipoproteínas. Tres isoformas principales de ApoE son productos de tres alelos de APOE: -2, -3 y -4. Los datos han demostrado una asociación entre EA precoz, o de inicio temprano o EA esporádica con APOE -4[7]. El genotipo 1/1 de un polimorfismo intrónico ubicado en 3' del exón 8 del gen PSEN1 también se asoció con un riesgo aproximadamente dos veces mayor de desarrollar EA. El alelo más común tiene una adenosina (A) en la posición del nucleótido 16 (alelo 1) en este intrón, mientras que el alelo variante tiene una citosina (C) en esta posición (alelo 2). Ni el genotipo 1/2 ni el 2/2 se asociaron con un mayor riesgo de EA [38]. Perry y cols.[30] sugirieron que muchas teorías patogénicas potencialmente implicadas en la EA están directamente relacionadas con los procesos oxidativos. Sin embargo, no está claro si el estrés oxidativo es un evento patogénico primario en la EA o una consecuencia de la patología de la EA.

En el sistema vascular, el NO es generado por eNOS y tiene un papel importante en el tono vascular. El NO provoca vasodilatación, reduce la agregación y activación de las plaquetas[19], atenúa la

adhesión de los leucocitos al endotelio[27] e inhibe la proliferación y migración de células del músculo liso vascular[18]. En general, el NO se asocia con un efecto ateroprotector[36]; y los factores de riesgo vascular aumentan la vulnerabilidad a desarrollar demencia[4,13]. Estudios anteriores han publicado cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR)[16] y niveles plasmáticos de nitrato[33,9], pero aún no se ha demostrado la hipótesis de una relación entre el NO y la demencia. La estimulación de la eNOS por el colesterol HDL, demostrada por varios autores[22] podría ser un mecanismo de acción.

El objetivo de este estudio fue investigar los factores oxidativos y vasculares en pacientes con demencia y correlacionar estos factores con las características genéticas, clínicas y bioquímicas involucradas en la patogénesis de la demencia.

Material y métodos

En este estudio se incluyeron noventa y nueve pacientes con demencia [19 DV, 42 probable EA, 29 demencia mixta (posible EA con enfermedad cerebrovascular)] y 9 con otros tipos de demencia, diagnosticados según los criterios del DSM-IV y NINCDS-ADRDA. El estado cognitivo de los pacientes con demencia se evaluó con el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y la *Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive* (ADAS-cog). Los pacientes no tomaban vitamina B12, folato ni fármacos hipolipemiantes y ninguno tenía antecedentes de cáncer, alcoholismo, disfunción hepática crónica, insuficiencia renal crónica o hábitos dietéticos atípicos. El grupo de control incluyó 55 sujetos sanos sin signos ni síntomas clínicos de demencia (tabla 1). Se tomaron muestras de sangre venosa de sujetos que ayunaron durante la noche y se extrajeron el suero y el plasma después de centrifugarlas a 3000 rpm durante 10 minutos. Estas muestras fueron congeladas a -40°C hasta el análisis de los niveles de NO_x , ApoE y A β . Los niveles de lípidos, vitamina B12 y folato se midieron el mismo día de la punción venosa. Para el análisis genético se utilizaron tubos al vacío comerciales que contenían EDTA tripotásico al 15%.

Para un análisis preciso del óxido nítrico total generado, monitorizamos tanto el nitrato como el nitrito (NO_x) niveles mediante un método colorimétrico utilizando el reactivo Griess en formato de microplaca (Calbiochem, La Jolla, CA). La naturaleza transitoria y volátil del NO lo hace inadecuado para los métodos de detección más convenientes. Sin embargo, el NO se oxida a dos productos de descomposición estables, nitrito y nitrato. La cuantificación espectrofotométrica de nitrito utilizando el reactivo de Griess es un método sencillo que utiliza la enzima nitrato reductasa dependiente de NADH para convertir el nitrato en nitrito antes de la cuantificación mediante el reactivo de Griess, proporcionando así una determinación precisa del NO total producido[28]. Para evitar posibles interferencias con las proteínas, eliminamos el exceso de proteínas de las muestras de suero hirviendo durante 5 min y centrifugando a 13 000 rpm durante 10 min, antes de realizar el ensayo. La concentración de ApoE en suero se midió mediante un ensayo inmunoturbidimétrico utilizando reactivos ApoE-HA de Wako (Japón). Las características de este procedimiento han sido descritas por Kostner previamente[15]. Los niveles de lípidos se midieron mediante un analizador espectrofotométrico automatizado (MIRA PLUS, ABX Diagnostics) utilizando métodos enzimáticos directos convencionales para mediciones de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos. Los niveles de colesterol LDL se calcularon mediante la fórmula de Friedewald. Los niveles séricos de vitamina B12 y folato se midieron mediante un inmunoensayo quimioluminiscente automático (ACCESS 2, Beckman-Coulter). Medimos β -amiloides(1-42) en plasma de pacientes dementes y controles con el Kit de ELISA comercial INNOTEST β -amiloides(1-42) de alta sensibilidad (Innogenetics, Bélgica), modificado para medir concentraciones bajas de β -amiloides(1-42)[37]. El ADN genómico se extrajo de sangre periférica mediante un método convencional sin fenol-cloroformo. Los genotipos *APOE* y *PSEN1* se llevaron a cabo en condiciones de doble-ciego mediante procedimientos previamente informados[2].

Los datos se analizaron estadísticamente utilizando el método no paramétrico de Mann-Whitney U y prueba de Kruskal-Wallis. Las correlaciones se evaluaron mediante el método de Pearson.

Resultados

Nuestros datos mostraron una disminución significativa de los niveles de NO_x sérico en demencia (44.8±21.1 μM), especialmente en pacientes con EA probable y VD, en comparación con los controles (53.9±25.3 μM; p<0.02) sin diferencias significativas entre ellos. Los niveles de βA y ApoE fueron similares entre el grupo control y demencia, con una ligera disminución de βA en las demencias de tipo degenerativo (Tabla 1).

Aunque los niveles séricos de ApoE disminuyen con la presencia de alelo 4 en el gen *APOE* de este modo (3/3 > 3/4 > 4/4)[8], no observamos cambios en los niveles de NO_x y βA en pacientes con demencia en relación al genotipo *APOE*. No se han encontrado cambios de ApoE, NO_x y βA relacionados con el gen de *PSEN1* (Tabla 2). Para estudiar el posible vínculo entre βA y el estrés oxidativo correlacionamos los niveles séricos de NO y βA. No se observó correlación en demencia. Sin embargo, en el grupo control detectamos una correlación significativa entre la ApoE sérica y el NO_x que no estaba presente en el grupo de demencia. No se observaron diferencias en las concentraciones βA y NO_x según el sexo y la edad. Encontramos un aumento de los niveles de colesterol total y LDL en la EA pero no en el grupo de demencia global ni en otras demencias. Los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos se correlacionaron con los niveles de NO_x sérico para estudiar el efecto ateroprotector asociado al NO_x. Una correlación moderada, positiva y significativa entre el colesterol HDL y el NO_x fue observada en los dos grupos (controles: r= .5238; p=0,000; demencia: r= .2435; p=0.019). Los niveles de folato disminuyeron en demencia en comparación con los controles (controles: 6.76±2.4 ng/ml; demencia: 5.62±2.5 ng/ml; p=0.009); sin embargo, ni el folato ni la vitamina B12 se correlacionaron con los niveles de NO_x en suero. Con respecto a las características clínicas de la demencia, encontramos una asociación débil entre el deterioro cognitivo (puntuaciones MMSE: r= -.2123; p<0.05 y puntuaciones de ADAS-cog: r= .2235; p<0.05) y los niveles séricos de NO_x (Tabla 1).

Discusión

En un estudio preliminar[4], un aumento de los niveles séricos de NO_x en pacientes con EA (n=30) en comparación con los controles (n=9) había sido reportado. Las diferencias observadas en nuestro estudio preliminar respecto al presente se pueden atribuir al número de sujetos incluidos en la muestra control. Los datos actuales muestran una disminución significativa de las concentraciones de NO_x total en el suero de pacientes con EA y demencia vascular. Esta evidencia ha sido documentada recientemente por Selley y col.[33] quienes encontraron una asociación entre la disminución del NO plasmático y el aumento de la homocisteína y una concentración asimétrica de dimetilarginina en la EA. Anteriormente, Navarro y col.[26] y Milstien y col.[21] no encontraron diferencias significativas en los niveles de nitrato en LCR y plasma entre pacientes con EA y controles; sin embargo Kuiper y col.[16] reportaron una disminución de los niveles de nitrato en LCR en pacientes con EA relacionada con una disminución de los niveles de tetrahidrobiopterina (BH4)[14]. Dado que el folato y la vitamina B12 parecen ser necesarios para la biosíntesis de BH4[12] y BH4 es un cofactor en la síntesis de NO, evaluamos esta asociación en nuestra población a estudio. Nuestros datos no presentan una relación relevante entre los niveles de folato y vitamina B12 y NO en los pacientes con EA. Algunos informes implican al βA en el estrés oxidativo, la generación de ROS y en la disminución de la producción de óxido nítrico endotelial[3,31]. No encontramos ninguna correlación entre el βA sérico y los niveles de NO_x en pacientes con demencia. Asimismo, no se observa una asociación entre los polimorfismos genéticos relacionados con la EA (*APOE* y *PSEN 1*) y los niveles de NO_x. Por el contrario, estudios básicos en ratones reportaron un daño oxidativo inducido por deficiencia de ApoE, o asociado con mutaciones del genotipo *APOE4* y *PSEN1*[35,6,17].

La correlación entre los niveles de colesterol HDL y NO_x y las concentraciones elevadas de colesterol total y LDL en demencia observados en nuestro estudio podrían apoyar la hipótesis de que los niveles reducidos de NO_x podrían estar implicados en la patología de EA y DV mediante un mecanismo

vascular relacionado con el colesterol HDL [11] o metabolismo de los lípidos. Niveles elevados de colesterol total se asociaron con niveles de NO en pacientes con EA[5] y se ha publicado una asociación entre los niveles reducidos de colesterol VLDL + LDL y la actividad elevada de eNOS en ratones[36]. Los niveles circulantes de colesterol HDL están inversamente relacionados con el riesgo de aterosclerosis y se ha demostrado que el HDL provoca una potente estimulación de la actividad de eNOS, probablemente, a través de la unión al receptor eliminador de clase B, miembro I (SR-B1), que se expresa en endotelio[39]. El aumento de la producción de NO inducido por HDL puede ser crítico para las características ateroprotectoras de HDL. Sin embargo, el mecanismo por el cual se activa eNOS a través del HDL y sus implicaciones patológicas aún no se han aclarado. La estimulación por el HDL de múltiples cascadas de quinasas y la movilización de calcio es otra de las principales hipótesis[34]. Nanetti y col.[25] demostraron en un estudio *in vitro* que las lipoproteínas (HDL y LDL) pueden inducir la formación de astrocitos reactivos, induciendo iNOS. Los astrocitos proporcionan apoyo estructural, trófico y metabólico a las neuronas y modulan la actividad sináptica. Teniendo en cuenta que la disfunción del flujo sanguíneo cerebral y la alteración sináptica son características bien establecidas en la demencia, los niveles reducidos de NO pueden contribuir a acelerar la neurodegeneración relacionada con la EA[4]. Se necesitan más estudios para validar esta teoría. La correlación de los niveles de NO_x con escalas de deterioro cognitivo es demasiado débil para sacar conclusiones. Sería útil confirmar los resultados actuales en una muestra mayor de pacientes para permitir un control adecuado de las variables. Estudios anteriores han demostrado una asociación entre el deterioro cognitivo y los marcadores de estrés oxidativo[20,1]; sin embargo, ninguno de estos estudios evaluó MMSE, ADAS-cog y NO en suero de pacientes con demencia.

Conclusión

En conclusión, los niveles séricos reducidos de NO total están presentes en la demencia, ya sea EA probable o DV, y este hecho no parece estar relacionado con factores de riesgo genético o con los niveles séricos de β A y ApoE; sin embargo, la disminución progresiva de NO_x podría estar asociada con el efecto ateroprotector relacionado con el colesterol HDL en el grupo de demencia. El mecanismo por el cual los niveles reducidos de NO_x afectan a la patogénesis de la demencia no está claro y requiere más investigación.

Referencias

- [1] C. Berr, B. Balansard, J. Arnaud, A.M. Roussel, A. Alperovitch, Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study, *Etude du Vieillissement Arteriel*, *J Am Geriatr Soc.* (2000) 48(10): 1285-91.
- [2] K. Beyer, J.I. Lao, X.A. Alvarez, R. Cacabelos, A general method for DNA polymorphism identification in genetic assessment and molecular diagnosis, *Meth Find Exp Clin Pharmacol.* (1997) 19: 87-91.
- [3] D.A. Butterfield, S. Griffin, G. Munch, G.M. Pasinetti, Amyloid β -peptide and amyloid pathology are central to the oxidative stress and inflammatory cascades under which Alzheimer's disease brain exists, *J Alzheimer's Dis.* (2002) 4: 193-201.
- [4] R. Cacabelos, L. Fernández-Novoa, V. Lombardi, L. Corzo, V. Pichel, Y. Kubota, Cerebrovascular risk factors in Alzheimer's disease: Brain hemodynamics and pharmacogenomic implications, *Neurol Res.* (2003) 25: 567-580.
- [5] R. Cacabelos, The application of functional genomics to Alzheimer's disease, *Pharmacogenomics*, (2003) 4: 597-621.
- [6] C.A. Colton, C.M. Brown, M. Czypiga, M.P. Vitek, Apolipoprotein-E allele-specific regulation of nitric oxide production, *Ann N Y Acad Sci.* (2002) 962: 212-25.
- [7] E.H. Corder, A.M. Saunders, W.J. Strittmatter, D.E. Schmechel, P.C. Gaskell, G.W. Small, A.D. Roses, J.L. Haines, M.A. Pericak-Vance, Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families, *Science.* (1993) 261: 921-923.
- [8] L. Corzo, L. Fernández-Novoa, R. Zas, K. Beyer, J.I. Lao, X.A. Alvarez, R. Cacabelos, Influence of the ApoE genotype on serum ApoE levels in Alzheimer's disease patients, In: I. Hanin, M. Joshida, A. Fisher (Eds.), *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases.* Plenum Press, New York, 1998, pp. 765-71.

- [9] L. Corzo, R. Zas, L. Fernández-Novoa, R. Cacabelos, Serum nitric oxide in Alzheimer disease. In: I. Hanin, A. Fisher, R. Cacabelos (Eds.), *New trends in Alzheimer and Parkinson related disorders*, Monduzzi Editore, Italy, 2003, pp. 63-68.
- [10] J.C. De la Torre, G.B. Stefano, Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: The role of constitutive nitric oxide, *Brain Res Rev.* (2000) 34: 119-136.
- [11] D.J. Gordon, B.M. Rifkind, High-density lipoprotein – the clinical implications of recent studies, *N England J Med.* (1989) 321: 1311-1316.
- [12] C.G. Hamon, J.A. Blair, P.A. Barford, The effect of tetrahydrofolate on tetrahydrobiopterin metabolism, *J Ment Defic Res.* (1986) 30(Pt2): 179-83.
- [13] A. Hofman, A. Ott, M.M. Breteler, M.L. Bots, A.J. Slieter, F. van Harskamp, C.N. van Duijn, C. Van Broeckhoven, D.E. Grobbee, Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer disease in the Rotterdam study, *Lancet.* (1997) 349(9046): 151-4.
- [14] A.D. Kay, S. Milstien, S. Kaufman, H. Creasey, J.V. Haxby, N.R. Cutler, S.I. Rapoport, Cerebrospinal fluid biopterin is decreased in Alzheimer's disease, *Arch Neurol.* (1986) 43(10): 996-9.
- [15] G.M. Kostner, Apolipoproteins and lipoproteins of human plasma: significance in health and in disease, *Adv Lipid Res.* (1983) 20: 1-43.
- [16] M.A. Kuiper, J.J. Visser, P.L. Bergmans, P. Scheltens, E.C. Wolters, Decreased cerebrospinal fluid nitrate levels in Parkinson's disease, Alzheimer's disease and multiple system atrophy patients, *J Neurol Sci.* (1994) 121: 46-9.
- [17] J. Lee, S.L. Chan, M.P. Mattson, Adverse effect of a presenilin-1 mutation in microglia results in enhanced nitric oxide and inflammatory cytokine responses to immune challenge in the brain, *Neuromolecular Med.* (2002) 2(1): 29-45.
- [18] H. Li, U. Forstermann, Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* (2000) 190(3): 244-54.
- [19] J. Loscalzo, Nitric oxide insufficiency, platelet activation and arterial thrombosis. *Circ Res* 2001, 88: 756-762. PubMed
- [20] L.T. McGrath, B.M. McGleenon, S. Brennan, D. McColl, S. McIlroy, A.P. Passmore, Increased oxidative stress in Alzheimer's disease as assessed with 4-hydroxynonenal but not malondialdehyde, *QJM.* (2001) 94(9): 485-90.
- [21] S. Milstien, N. Sakai, B.J. Brew, C. Krieger, J.H. Vickers, K. Saito, M.P. Heyes, Cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in neurologic diseases, *J Neurochem.* (1994) 63: 1178-1180.
- [22] C. Mineo, P.W. Shaul, HDL stimulation of endothelial nitric oxide synthase: a novel mechanism of HDL action, *Trends Cardiovasc Med.* (2003) 13(6): 226-31.
- [23] S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs, Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology, *Pharmacol Rev.* (1991) 43: 109-142.
- [24] A. Mulsh, NO synthases: mechanism of activation, identity of NOX and expression in human cells, *Res Immunol.* (1991) 142(7): 561-5.
- [25] L. Nanetti, A. Virgini, C. Moroni, G.P. Pessina, L. Mazzanti, LDL and HDL affect nitric oxide metabolism in human astrocytoma cells, *Brain Res.* (2004) 1020(1-2): 173-7.
- [26] J.A. Navarro, J.A. Molina, F.J. Jiménez-Jiménez, J. Benito-León, M. Orti-Pareja, T. Gasalia, F. Cabrera-Valdivia, C. Vargas, F. de Bustos and J. Arenas, Cerebrospinal fluid nitrate levels in patients with Alzheimer's disease, *Acta Neurol Scand.* (1996) 94: 411-414.
- [27] J. Niebauer, J. Dulak, J.R. Chan, P.S. Tsao, J.P. Cooke, Gene transfer of nitric oxide synthase: effects on endothelial biology, *Am Coll Cardiol.* (1999) 34(4): 1201-7.
- [28] R.W. Nims, J.C. Cook, M. Krishna, D. Christodoulou, C.M. Poore, A.M. Miles, M.B. Grisham, D.A. Wink, Colorimetric assays for nitric oxide and nitrogen oxide species formed from nitric oxide stock solutions and donor compounds, *Methods in Enzymology.* (1996) 268: 93-105.
- [29] A. Nunomura, G. Perry, A. Papolla, R. Wade, K. Hirai, S. Chiba, M.A. Smith, RNA oxidation is prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease, *J Neurosci.* (1999) 19: 1959-1964.
- [30] G. Perry, A. Nunomura, P.K. Jones, C.A. Rottkamp, X. Zhu, G. Aliev, A.D. Cash, M.A. Smith, Oxidative imbalance is a major feature of Alzheimer disease, *Currents of Biochem Res.* (2000) 3: 151-156.
- [31] J.M. Price, X. Chi, G. Hellermann, T. Sutton, Physiological levels of β -amyloid induce cerebral vessel dysfunction and reduce endothelial nitric oxide production, *Neurol Res.* (2001) 23: 506-512.
- [32] K. Schmith, E.R. Werner, H. Mayer, W.R. Kukovetz, Tetrahydrobiopterin-dependent formation of endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) in aortic endothelium cells, *Biochem J.* (1992) 281(Pt2): 297-300.

- [33] M.L. Selley, Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease, *Neurobiol Aging*. (2003) 24: 903-907.
- [34] P.W. Shaul, C. Mineo, HDL action on the vascular wall: is the answer NO?, *J Clin Invest*. (2004) 113: 509-513.
- [35] T.B. Shea, E. Rogers, D. Ashline, D. Ortiz, M.S. Sheu, Apolipoprotein E deficiency promotes increased oxidative stress and compensatory increases in antioxidants in brain tissue, *Free Radic Biol Med*. (2002) 33: 1115-1120.
- [36] R. van Haperen, M. de Waard, E. van Deel, B. Mees, M. Kutryk, T. van Aken, J. Hamming, F. Grosveld, D.J. Dunckers, R. de Crom, Reduction of blood Pressure, Plasma Cholesterol and Atherosclerosis by elevated endothelial nitric oxide, *J Biol Chem*. (2002) 277: 48803-48807.
- [37] H. Vanderstichele, E. van Kerschaver, C. Hesse, P. Davidsson, M.A. Buyse, N. Andreasen, L. Minthon, A. Wallin, K. Blennow, E. Vanmechelen, Standardization of measurement of β -amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid and plasma, *Amyloid: Int J Exp Clin Invest*. (2000) 7: 245-258.
- [38] M. Wrang, M. Hutton, C. Talbot, Alzheimer's Disease Collaborative Group, Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease, *Lancet*. (1996) 347: 509-512.
- [39] I.S. Yuhanna, Y. Zhu, B.E. Cox, L.D. Hahner, S. Osborne-Lawrence, P. Lu, Y.L. Marcel, R.G. Anderson, M.E. Mendelsohn, H.H. Hobbs, P.W. Shau, High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-B1 activates endothelial nitric-oxide synthase, *Nat Med*. (2001) 7:853-857.

Tablas

Tabla 1. Datos demográficos, puntuaciones cognitivas, niveles plasmáticos de β -amiloide (1-42) (pg/mL) y concentración de óxido nítrico total (μ M), apolipoproteína E (mg/dL) y colesterol total (mg/dL) y colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL) y triglicéridos (mg/dL) en suero de pacientes con demencia y control. Los resultados se expresan como media \pm DE.

	Control N=55	Dementia N=99	Alzheimer N=42	Vascular N=19	Mixed N=29
Edad (años)	66.7 \pm 6.9	73.6 \pm 8.1	69.8 \pm 7.2	75.6 \pm 8.3	76.6 \pm 8.1
Género (%)	45% females	54% females	62% females	42% females	48% females
MMSE scores	28.1 \pm 1.5	14.6 \pm 8.3^a	13.0 \pm 7.8^a	14.1 \pm 9.3^a	17.9 \pm 7.8^{az}
ADAS-cog scores	1.8 \pm 1.8	21.5 \pm 13.6^b	24.6 \pm 12.6^b	19.6 \pm 14.0^b	16.5 \pm 13.4^{bz}
Total-Colesterol	221 \pm 37	218 \pm 43	231 \pm 35^c	200 \pm 38	213 \pm 56
HDL-Colesterol	54 \pm 14	51 \pm 15	52 \pm 13	47 \pm 14	53 \pm 17
LDL-Colesterol	144 \pm 33	143 \pm 36	156 \pm 31^d	128 \pm 34	136 \pm 44
Triglicéridos	111 \pm 76	116 \pm 61	116 \pm 74	124 \pm 46	107 \pm 54
Apolipoproteína E	5.1 \pm 1.07	4.9 \pm 1.06	5.0 \pm 1.17	4.9 \pm 0.88	4.6 \pm 1.14
Beta-amiloide (1-42)	18.0 \pm 10.5	18.5 \pm 9.7	17.9 \pm 7.4	23.1 \pm 15.7	17.0 \pm 8.1
Óxido nítrico total	53.9 \pm 25.3	44.8 \pm 21.1^e	42.5 \pm 17.0^f	43.2 \pm 19.6^g	47.9 \pm 27.4

^{a,b} P < 0.00 versus grupo Control. ^z P < 0.00 versus Alzheimer. ^c P < 0.03 versus demencia vascular y demencia mixta.

^d P < 0.02 versus demencia vascular y demencia mixta. ^e P < 0.02 versus Controles. ^f P < 0.02 versus Controles. ^g P < 0.05 versus Controles.

Tabla 2. Niveles sanguíneos de β -amiloide (1-42), óxido nítrico y apolipoproteína E según polimorfismos genéticos de *APOE* y *PSEN1* relacionados con la EA.

	<i>APOE</i> genotipo			<i>APOE</i> alelo 4		<i>PSEN1</i> polimorfismo		
	3-3	3-4	4-4	ausencia	presencia	1-1	1-2	2-2
Óxido nítrico total (μM)	42.5 \pm 23.1 n= 45	44.3 \pm 17.8 n= 35	43.8 \pm 17.0 n=9	43.9 \pm 23.6 n= 49	45.5 \pm 18.6 n= 46	39.8 \pm 18.7 n= 31	48.0 \pm 21.5 n= 45	47.5 \pm 27.6 n= 12
Apolipoproteína E (mg/dL)	4.9 \pm 0.8 n= 45	4.7 \pm 1.2 n= 35	4.0 \pm 0.5^a n= 9	5.0 \pm 0.9 n= 49	4.7 \pm 1.2^b n= 46	4.8 \pm 0.9 n= 31	4.8 \pm 1.2 n= 45	5.1 \pm 1.0 n=12
β-amiloide (1-42) (pg/mL)	18.4 \pm 9.8 n= 44	16.9 \pm 8.5 n= 34	18.9 \pm 7.9 n= 9	19.42 \pm 11.1 n= 48	17.7 \pm 8.4 n= 45	16.9 \pm 9.4 n= 31	17.6 \pm 6.7 n= 44	21.9 \pm 11.0 n= 11

Los resultados se expresan como media \pm DE.

Fuente:

Corzo L, Zas R, Rodríguez S, Fernández-Novoa L, Cacabelos R. *Decreased levels of serum nitric oxide in different forms of dementia. Neurosci Lett. 2007 Jun 15;420(3):263-7. doi: 10.1016/j.neulet.2007.05.008. Epub 2007 May 10. PMID: 17556102.*

Adenda

Recientes publicaciones confirman algunas de las observaciones encontradas e hipótesis planteadas en el estudio: i) papel protector del NO (1) y HDL en demencias (2, 3); ii) interrelación NO-HDL mediante el efecto potenciador del HDL sobre la óxido nítrico sintasa endotelial (2, 3); iii) descenso de β A sérico en las demencias neurodegenerativas (Alzheimer y Mixta) considerado, en la actualidad, un biomarcador junto con la p-tau217 del diagnóstico de EA (4); iv) correlación entre deterioro cognitivo y niveles séricos de NO (5); y v) una implicación directa del gen *APOE* en el diagnóstico de EA familiar (6):

1. El NO puede afectar positivamente a las neuronas al inducir neuroplasticidad, neuroprotección y mielinización, además de tener actividad citolítica para reducir la inflamación. El NO también puede inducir la potenciación a largo plazo (LTP), un proceso por el cual las conexiones sinápticas entre las neuronas se vuelven más potentes.
2. La dislipidemia, un factor de riesgo conocido para la aparición de enfermedades cardiovasculares, parece estar relacionada con la enfermedad de Alzheimer. Los niveles elevados de colesterol sérico en la mitad de la vida adulta aumentan el riesgo de demencia en la vejez. Pero el nivel elevado de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y su principal apolipoproteína A-I (ApoA-I) equivale a un bajo riesgo de demencia en la población de edad avanzada: se ha descubierto que el colesterol HDL promueve la actividad endotelial del óxido nítrico sintasa, que a su vez reduce la inflamación neural y vascular y suprime la adhesión vascular, exhibiendo así su función vasoprotectora. Todos estos factores parecen tener un papel en la patogénesis de la demencia. La relación entre los niveles más altos de colesterol HDL o su componente proteico clave ApoA-I y la menor prevalencia de demencia en los ancianos se ha documentado en numerosos estudios observacionales.
3. Las lipoproteínas pro-aterogénicas, incluidas las lipoproteínas de baja densidad (LDL) nativas y oxidadas, se asocian con una mayor susceptibilidad a la trombosis. Por el contrario, numerosos estudios epidemiológicos han establecido una correlación inversa entre los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el riesgo de trombosis. La HDL estimula la producción endotelial de óxido nítrico y prostaciclina, que son potentes inhibidores de la activación plaquetaria. Por lo tanto, las acciones antitrombóticas del HDL son múltiples y, en consecuencia, el aumento del HDL puede ser una estrategia terapéutica importante para reducir el riesgo de trombosis arterial y venosa. En

nuestro estudio observamos una tendencia a niveles reducidos de HDL en demencia de tipo vascular mientras encontramos un aumento significativo de Colesterol total y LDL en demencia tipo Alzheimer.

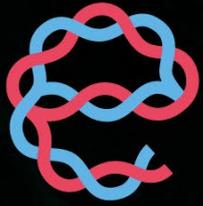
4. Los biomarcadores sanguíneos prometen revolucionar el diagnóstico y el estudio pronóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) en la práctica clínica. Esto es muy oportuno, teniendo en cuenta el reciente desarrollo de las inmunoterapias anti- β -amiloide ($A\beta$). Al igual que en el LCR, los niveles plasmáticos de $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 se asocian con la presencia de placas de $A\beta$ en el cerebro, según lo determinado por la neuropatología. En muchos estudios realizados en varias plataformas, incluidos diferentes inmunoensayos y ensayos basados en espectrometría de masas, la relación $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 plasmática es menor en los grupos $A\beta$ positivos que en los grupos $A\beta$ negativos, independientemente del estado cognitivo de la cohorte. El rendimiento de los diferentes ensayos plasmáticos $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 varía sustancialmente, y una comparación reciente entre sí mostró que ciertos ensayos basados en espectrometría de masas podían detectar la patología $A\beta$ con áreas bajo la curva característica operativa (AUC) del receptor de 0,84-0,87, mientras que muchos inmunoensayos de uso común tuvieron un rendimiento mucho peor (AUC, 0,64-0,69). La adición del genotipo APOE a los modelos de predicción basados en $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 en plasma aumenta el AUC en aproximadamente un 10%. Los ensayos plasmáticos de alto rendimiento $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 pueden contribuir a los algoritmos de diagnóstico basados en p-tau plasmática que están diseñados para detectar la patología de la EA en pacientes con DCL.

5. En un estudio realizado por Castillo y col. observaron que un resultado anormal de la prueba MMSE se correlaciona con una disminución de la concentración sérica de NO en pacientes con DCL.

6. Se analizaron datos del Centro Nacional de Coordinación de Alzheimer y cinco grandes cohortes con biomarcadores de EA. El análisis incluyó a 3.297 individuos para el estudio anatomopatológico y a 10.039 para el estudio clínico. Los hallazgos revelaron que casi todos los homocigotos de APOE4 exhibían patología de EA y tenían niveles significativamente más altos de biomarcadores de EA a partir de los 55 años en comparación con los homocigotos de APOE3. La edad de inicio de los síntomas fue más temprana en los homocigotos APOE4 a los 65,1 años, con un intervalo de predicción del 95% más estrecho que en los homocigotos APOE3. El estudio concluye que los homocigotos APOE4 representan una forma genética de la EA, lo que sugiere la necesidad de estrategias de prevención, ensayos clínicos y tratamientos individualizados.

Referencias:

1. Azargoonjahromi A. *Dual role of nitric oxide in Alzheimer's disease. Nitric Oxide.* 2023 May 1;134-135:23-37. doi: 10.1016/j.niox.2023.03.003. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37019299.
2. Anusheel, Avula SN, Joseph KN, Onuchukwu CV, Thondamala V, Shrivastava S, Namburi AR, Mohammed L. *The Role of High-Density Lipoprotein in Lowering Risk of Dementia in the Elderly: A Review. Cureus.* 2022 Apr 22;14(4):e24374. doi: 10.7759/cureus.24374. PMID: 35621297; PMCID: PMC9126470 van der Stoep M, Korporaal SJ, Van Eck M. *High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. Cardiovasc Res.* 2014 Aug 1;103(3):362-71. doi: 10.1093/cvr/cvu137. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24891399.
3. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. *Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. Nat Aging.* 2023 May;3(5):506-519. doi: 10.1038/s43587-023-00403-3. Epub 2023 May 18. PMID: 37202517; PMCID: PMC10979350.
4. Castillo L, Moreno E, Rodríguez-Agudelo Y, Chávez-Oliveros M, Trujillo Z, Espinosa B, Rodríguez-Maldonado E, Montaña L and Guevara J. (2015) *IL-1 β , TNF- α and Sambucus nigra Reactive Serum Proteins as Biomarkers of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Progression. Advances in Alzheimer's Disease, 4, 99-109. doi: 10.4236/aad.2015.44010.*
5. Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, Belbin O, Dols-Icardo O, Vaqué-Alcázar L, Videla L, Gispert JD, Suárez-Calvet M, Johnson SC, Sperling R, Bejanin A, Lleó A, Montal V. *APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. Nat Med.* 2024 May;30(5):1284-1291. doi: 10.1038/s41591-024-02931-w. Epub 2024 May 6. PMID: 38710950.



euroespes
health



Voces

Hielo hundido. Miguel Nieto

Quédense con la respuesta, que tiene su miga. Leo una entrevista a una activista medioambiental canadiense a la que le preguntan por el cambio climático: «¿Qué es el cambio climático para usted?» —le inquiera, en Madrid, una periodista—, y contesta: «Es la continuación de la colonización. Primero se llevaron a los niños indígenas lejos de su tierra y ahora es la tierra la que se aleja de sus niños». La activista, que es inuit, lo que antes llamábamos torpemente esquimales, se llama Jennifer Kilabuk. Es joven, viste ropa que nos recuerda las frías tierras de donde viene y posa en la fotografía que ilustra la publicación con una hermosa sonrisa. También es actriz. Igual la han visto en alguna película de latitudes heladas.

Ese es su cataclismo climático: Si antes los colonos secuestraron a los niños y los apartaron de su tierra para cristianarlos y occidentalizarlos, ahora la tierra se les hunde bajo los pies por culpa de los mismos colonizadores, cuya industria encapota el cielo, ahora un invernadero que derrite el permafrost, la tierra helada sobre la que asientan sus pueblos.

«Jennifer, usted observa el cambio climático desde el patio de su casa, ¿Qué ve?» —abunda la periodista. «Veo como se descongelan el hielo, la nieve y el permafrost, y como eso impacta en nuestras casas, en nuestras infraestructuras, salud y alimentación. Las casas se están agrietando, los cimientos se rompen, las tuberías también. Y el moho se adueña de las paredes». El moho, ya ven. Y la tierra que se hunde bajo sus pies porque el hielo se derrite, y el hielo es la argamasa sobre las que asientan sus pueblos. El cambio climático lo funde cada vez más rápido. Ésa es la tragedia en Nunavut, un gélido rincón del mundo del que nunca había oído hablar.

Quizá no hay mejor forma de visibilizar la emergencia climática que bajarla al suelo. Contemplarla desde abajo. Abstraerse por un momento de la grandilocuencia y comprobar los efectos del calentamiento global a pequeña escala. A pie de obra. La tragedia de los Inuit es existencial: se les funde el futuro. Ya apuntalan sus casas porque no quieren abandonar su tierra, ni su modo de vida. Llevan allí milenios, cazando caribúes que se están muriendo por infecciones y falta de alimentos. Claman ante la comunidad internacional que el frío es un derecho porque —dice Kilabuk— «El frío es nuestra identidad. Sin nieve sin hielo ¿Quiénes somos? Es nuestra cultura. Define quiénes somos». El frío y el hielo como identidad ¿Cuál sería la nuestra? ¿A nosotros qué se nos está derritiendo? El cataclismo al que se enfrentan los inuits, no se engañen, no deja de ser una muestra de una tragedia mayor. Porque el permafrost libera dióxido de carbono que incrementa el calentamiento global. Y si al norte la tierra se hunde, en muchas esquinas del mundo la subida del nivel del mar las anegará. Muchas islas desaparecerán. La mayor parte de la población se asienta en zonas costeras o fluviales, entre ellas algunas de las ciudades más grandes del mundo como Nueva Orleans, Calcuta o Bangkok, que está tan sólo a un metro y medio sobre el nivel del mar.

¿Y nosotros qué? Nosotros somos costa ¿Nos inundará el agua o más bien nos faltará? ¿Acaso perderemos la bondad de nuestro clima? ¿Se producirá la rápida subida de temperatura que nos pronostican? ¿Vamos camino de una sequía que nos dejará a menudo sin agua para beber y regar? ¿Seremos, más pronto que tarde, el desierto que avanzan las simulaciones climáticas? Parece ciencia ficción, ¿verdad? Un escenario tan lejano, tan increíble... en el que sólo pensamos de refilón.

No sé qué opinan. ¿No da que pensar que en algunos sitios el cambio climático, sus funestas consecuencias, ya hayan llegado? No hablamos de en un futuro, o a veinte o treinta años vista, sino de que está ocurriendo. Quizá así resulte más difícil para los negacionistas del clima sostener que el calentamiento global no existe, que no hay motivos de alarma, que los científicos exageran cuando la tragedia se vive. Se palpa. Para los esquimales de Canadá, y no son los únicos, no hay vuelta de hoja. Es una cuestión de supervivencia. No son exageraciones, ni futuros improbables: el deshielo quiebra sus casas y el moho se adueña de sus paredes. Por eso luchan y piden soluciones. Ya. Y a nosotros ¿Cuándo nos llegará el turno de, más que preocuparnos, ocuparnos de veras? ¿Cuándo nos toca?

¿Podremos parar el cambio climático?, le preguntaron a Jennifer Kilabuk. «Ojalá conozca alguna mitigación, ojalá las generaciones siguientes vean la tierra volver a lo que debería ser», respondió con una sonrisa que infundía esperanza. Esperanza que debería ser contagiosa. Pero batallando, como ellos.

Alcachofas pochadas. Miguel Nieto

El papa asistió hace poco al G7, la reunión de las cabezas pensantes que rigen el mundo, en una silla de ruedas a la que se va acostumbrando. Ya hace tiempo que se le hace difícil andar. No tanto, pensar. De cabeza, a sus 87 años, parece que sigue bien. Saludó a los dirigentes con ese tono jovial que le caracteriza, pero con Joe Biden, presidente de los Estados Unidos, pasó algo distinto. Especial. Y lo propició Biden, que agachó la cabeza hasta posar su frente con la del Papa. Alguien mandó callar y el gesto quedó inmortalizado de silencio. Francisco, al principio se sorprendió pero tras escuchar las palabras arrulladas por Biden, sonrió y le apretó la mano. Ambos permanecieron unos segundos frente con frente. No se sabe qué le susurraba, pero pareciera que Biden pidiera clemencia. O quizá auxilio. Un Biden que no llegó a la cumbre en silla de ruedas, aunque anda torpe como autómatas en apuros, y que de cabeza, visto lo visto en el debate con Trump, parece que no va tan bien como el papa.

Algunos creen que las alcachofas empiezan a ponerse pochadas cuando sus hojas exteriores ennegrecen. Cierto es. Pero en ese caso el proceso ya va acelerado. La alcachofa empieza a perderse cuando deja de crujir, cuando presionas la punta, que no deja de ser la cabeza, y las hojas no crepitan. La alcachofa muestra signos de fatiga en un cuerpo que se ablandará inexorablemente. Si no pasa demasiado tiempo, podremos utilizarla. Incluso casi negro el exterior, al quitarle las hojas, quizá más de las previstas, igual llegamos a un corazón tan blanco como novela de Javier Marías. Pero otras veces, si ha pasado demasiado tiempo, o la hemos descuidado, se deshojan las capas y al final sólo encontramos un corazón tan negro como cazador de Eastwood. Inútil.

No sé si considerarán irreverente la metáfora —el papa, seguramente— pero a mí me parece que el dilema Biden guarda cierto parecido con la mecánica de las alcachofas. Quien se sorprenda ahora de sus lapsus mentales y de su merma física a los 81 años es que ha olvidado que ya hace dos se cuestionó si debería presentarse a la reelección. Daba los primeros síntomas de deterioro. Pero no de incompetencia. Y sus fieles lo arrojaron. Y miraron hacia otro lado porque ningún otro candidato podría ganar de nuevo a Trump. Un Trump pese a su iniquidad, pese a su condena criminal, pese a su grosería intelectual y moral, vigorizado. Ya ganaba en las encuestas antes del debate en la CNN. Ni les cuento ahora tras el fiasco de Biden.

Ya saben los detalles, así que encaremos el dilema: ¿Y ahora qué? ¿Biden debe seguir como candidato porque no hay otra alternativa demócrata? ¿Biden puede continuar en la batalla con estos signos —digámoslo claro— de senilidad? ¿Biden tiene alguna posibilidad de ganar? ¿Biden aguantará o irá a peor? Biden, Biden, Biden, que te quiero Joe y ya no puede ser. Los años no perdonan y en su caso, igual sentencian.

Le han pedido, quizá los más sensatos, que dé un paso al lado, y Biden se niega. Joe reconoce que Biden ya no se mueve como antes, que no debate ni se expresa como antes, pero que piensa con claridad, sabe muy bien lo que dice y lo que hace. O sea, que el envoltorio de la alcachofa se muestra marchito pero que el corazón permanece blanco y con sustancia. Que todavía le crepitan las hojas y le crujen las ideas. Pero a su vera, cunde el pánico. Y la crueldad, seguramente.

Pero ya no se trata de saber si Biden revalidará la presidencia dentro de cinco meses, que se fían largos, sino de si estará en condiciones físicas y mentales para afrontar cuatro años de mandato. Muchos lo dudan. Roosevelt fue presidente, enfermo de polio, cuando ya no podía andar.

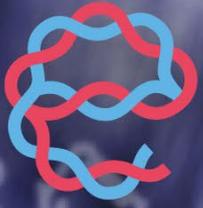
Se cuidó muy mucho de que le fotografieran en silla de ruedas porque daría una imagen de vulnerabilidad que, ni por asomo, tenía. Biden camina dubitativo, pero su problema es otro: demostrar que su cabeza no. Y los hechos le contradicen.

Alcachofas pochadas. Una divagación irreverente sobre si aún sirven aunque parezcan viejas. El dilema de la ancianidad, de la gerontocracia, que para el reto de presidir los Estados Unidos, además en estos

tiempos inciertos, adquiere una magnitud colosal. Biden dejó atrás la senectud y, desde su vejez, encara visiblemente perjudicado la ancianidad. Y Trump, apenas tres años más joven, se muestra insultantemente fresco. Biden porfía que es capaz de ganar y gobernar. El dilema es peliagudo porque igual el candidato Biden, que se siente Joe, no es el más indicado para decidir sobre sus capacidades ¿Y si se trata de otro descuadre de lucidez? ¿Otro desvarío, que ni su familia puede enmendar? ¿Y si no hay corazón blanco ni sustancia tras las hojas marchitas? Crueldad desatada decía. Pero no se trata de eso.

No me atrevería a decir que Estados Unidos se enfrenta en vez de al Día de la Marmota al Dilema de la Alcachofa, pero guarda cierto parecido por la incógnita del resultado. La incertidumbre de qué pasará tanto si Biden se retira, o sigue y su deterioro va a más. No se trata de vejez, sino de capacidad. De qué pasará si gana y enfrenta cuatro años de presidente con una mente desvaída. Porque si pierde y vence Trump, la menestra de verduras pochadas estará servida. Si gana Trump, el pánico adquirirá otra dimensión. Rencorosa.





euroespes
health



Publicaciones Científicas

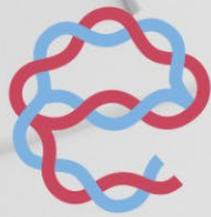
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Médica*. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res*. 2021;82(5):695-706.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for PharmacoEpiGenetics. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the Pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(4), 366.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's Disease. *Life*. 2022; 12: 460.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 17: 3.
<https://doi.org/10.2174/187569211701200324173840>
- Cacabelos R. (2020). Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3059.
<https://doi.org/10.3390/ijms21093059>
- Cacabelos R. (Editor), *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoepigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 609-709.
- Cacabelos R. Informe de la Ponencia de Estudio sobre Genómica. Senado del Reino de España, 2019.
- Cacabelos R. Pathoepigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoepigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; xv-xvii.
- Cacabelos R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in human diseases. *J Transl Genet Genom* 2021;5: 133-135.

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



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



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

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



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

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



www.euroespes.com
info@euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

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

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





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@eurospes.com

www.eurospes.com



Euroespes Internacional

EuroEspes Health abre Delegación Médica y Comercial en Brasil



Instituto de Neuropsiquiatria
Genômica Cerebral

Av Giovani Gronchi 6.195 Sala 1905
Morumbi - São Paulo-Brasil

INGeC - Cnpj 22.139.608/0001-34.
Zip 05724-003.

Tel.: +551155115811

WhatsApp: +55 11 97697-8497

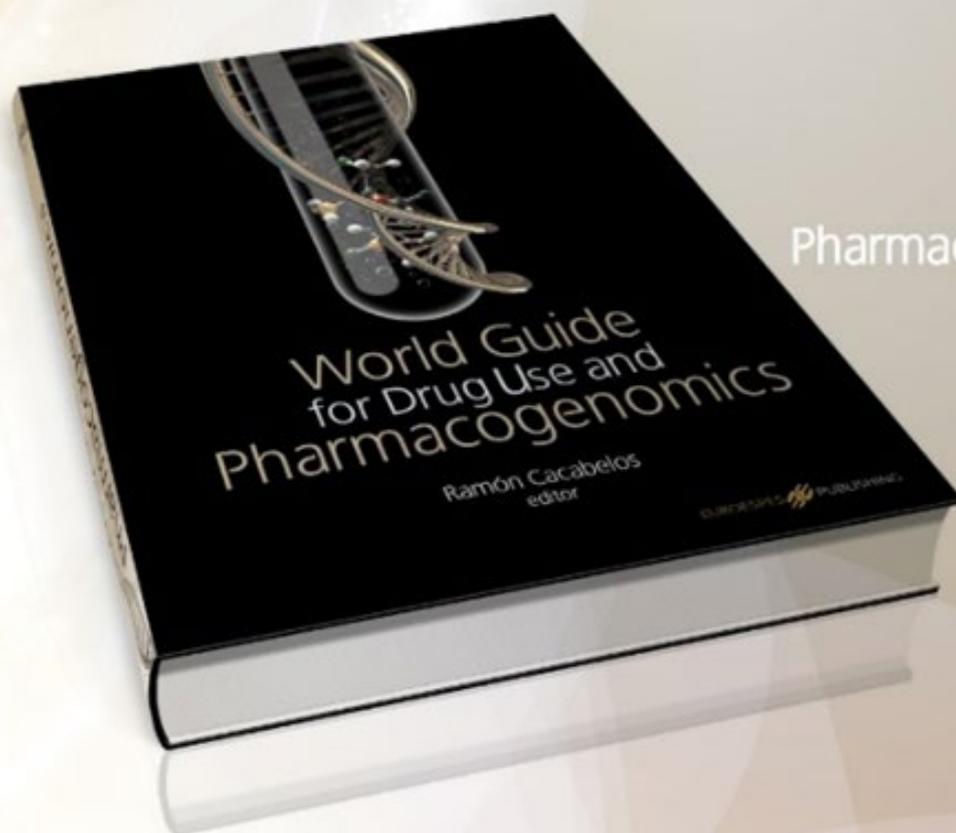
E-Mail: r.segre@euroespes.com



Director: Dr. Reinaldo Segre

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)

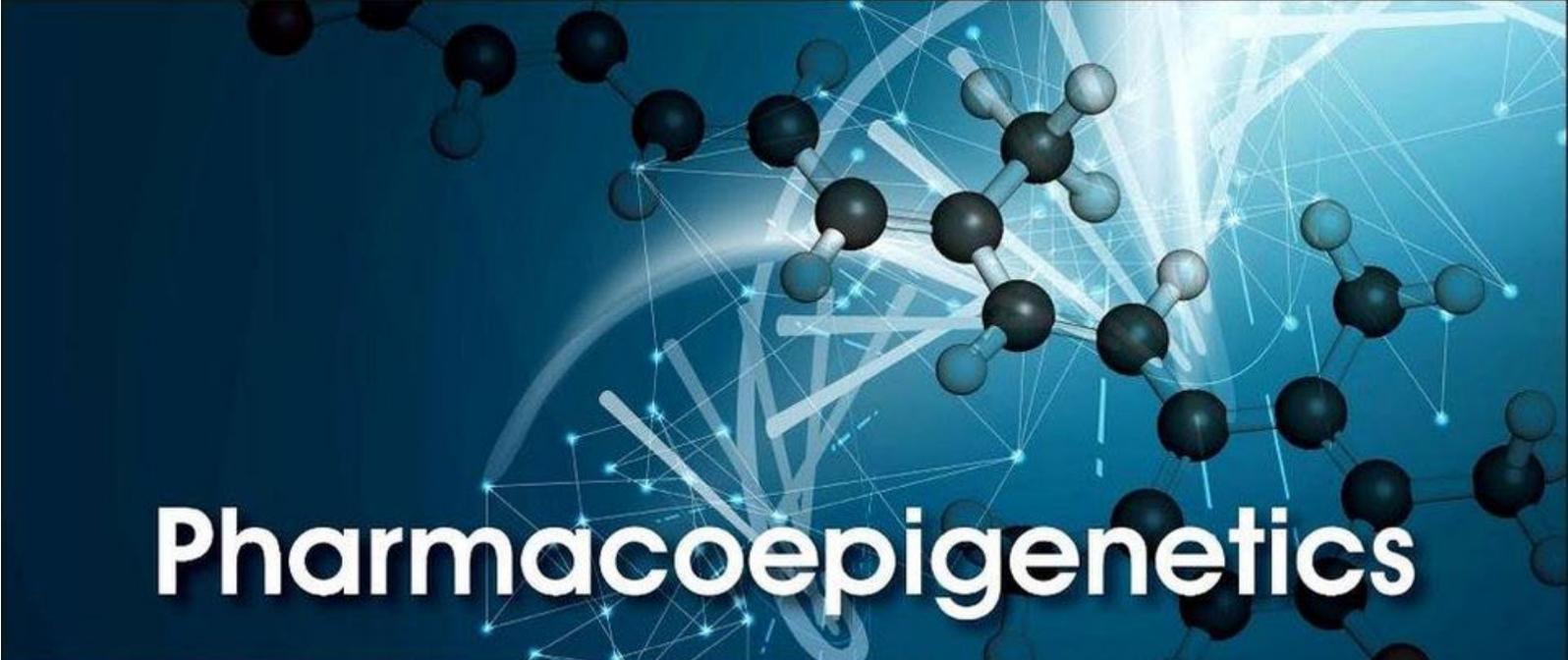
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

The top half of the cover features a dark blue background with several molecular models. On the left, a ball-and-stick model shows a chain of atoms. In the center and right, there are more complex molecular structures, some appearing as glowing blue spheres connected by lines, resembling a network or a protein structure. The overall aesthetic is scientific and high-tech.

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