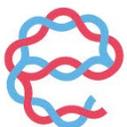


euroespes  
health

**Boletín Médico**  
***Medical Journal***  
**Vol. 44 - Noviembre 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](mailto:info@euroespes.com) | [www.euroespes.com](http://www.euroespes.com)

# Contenidos

## Editorial Noviembre

Consumo y Abuso de Fármacos

## Brevialia

Una Wikipedia Celular  
Un atlas multiómico del desarrollo esquelético embrionario humano  
Un atlas de células de miembros embrionarios humanos resuelto en el espacio y el tiempo  
Un atlas de piel prenatal revela la regulación inmunológica de la morfogénesis de la piel humana  
Atlas celular transcriptómico integrado de organoides neuronales humanos  
Microbios contra la catástrofe climática  
Un «holograma» de 8 millones de células de un embrión de ratón  
Miembros biónicos con sensibilidad  
Control del exoesqueleto independiente de la tarea  
Los niveles de hierro limitan inesperadamente el crecimiento bacteriano en la zona crepuscular del océano  
Desarrollo dentario y evolución de los homínidos  
Un código neuronal combinatorio para la memoria motora a largo plazo  
La dinámica de la dopamina promueve las respuestas de recompensa  
Secretos del gran tamaño del Cerebro Humano  
Variación estructural en el pangenoma de la cebada silvestre y domesticada  
Tomates dulces creados por CRISPR  
¿Puede Google Scholar sobrevivir a la revolución de la Inteligencia Artificial?  
Google utiliza millones de teléfonos para cartografiar la ionosfera de la Tierra y mejorar el GPS

## Enfermedades del Sistema Nervioso

### Enfermedad de Alzheimer

En defensa del diagnóstico en fases asintomáticas (y en contra)

### Stress y Ansiedad

El estrés altera la memoria y provoca ansiedad

### Trastornos Cerebrovasculares

Embolización de la arteria meníngea media adyuvante para el hematoma subdural

## Cáncer

Algunos científicos cuestionan que tú te trates tu propio cáncer de mama con viroterapia oncolítica intratumoral  
Los inhibidores de AKT y EZH2 matan células de cáncer de mama triple negativo  
Proteómica funcional en cáncer de páncreas  
Modelos básicos para la detección rápida de la infiltración del glioma  
Una molécula (Gliocidina) que penetra en el cerebro podría ofrecer una vía para tratar el glioblastoma  
Células T GD2-CAR intravenosas e intracraneales para gliomas difusos de línea media H3K27M<sup>+</sup>  
Vectores probióticos de administración de neoantígenos para inmunoterapia de precisión contra el cáncer  
Durvalumab perioperatorio con quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga operable  
Quimiorradioterapia preoperatoria para el cáncer gástrico resecable

## Enfermedades Cardiovasculares

Tirzepatida para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad  
Comunicación entre células inmunitarias y fibroblastos en la insuficiencia cardíaca  
La remodelación de la cromatina impulsa la comunicación entre las células inmunitarias y los fibroblastos en la insuficiencia cardíaca  
Reparación transcatóter *versus* cirugía de la válvula mitral para insuficiencia mitral secundaria

## Enfermedades Metabólicas

Agonistas de Neuroquinina A para perder peso, comer menos y tener mayor gasto energético  
Memoria de las Células Obesas  
Control intensivo de la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2  
Tirzepatida para el tratamiento de la obesidad y la prevención de la diabetes

## Enfermedades Infecciosas

Nueva vacuna contra la malaria  
Defectos genéticos de la inmunidad cerebral en la encefalitis por herpes simple infantil  
Tratamiento con antibióticos en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo

## Genómica

Las variantes genéticas comunes contribuyen más a las enfermedades raras de lo que se pensaba  
Críticas a la edición hereditaria del genoma en África  
Los genetistas deberían preocuparse por la infertilidad masculina  
Cuantificación de la restricción en el genoma mitocondrial humano

## Epigenética

HDAC6 detecta la abundancia de valina para regular el daño del ADN  
Mecanismos de lectura y escritura de la ubiquitinación de H2A por el complejo represor 1 de Polycomb en herencia epigenética  
Dinámicas multiómicas 3D temporalmente distintas en el cerebro humano en desarrollo

## Microbioma y eje Cerebro-Intestinal

Los bichos de tus amigos enriquecen tu microbioma

## Miscelánea Médica

Epitelio corneal de células madre pluripotentes para cirugía de trasplante en Japón  
La salud de las personas desplazadas  
Trasplante de Pulmón

## Aging

El cerebro de los gatos envejece como el nuestro

## Seminario

Seminarios de Epigenética – 3. Epigenética del Embarazo. *Ramón Cacabelos*

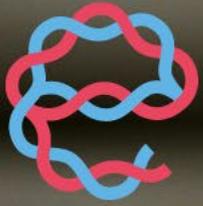
## Voces

Noche polar. *Miguel Nieto*  
Conversar el mal. *Miguel Nieto*

## Publicaciones Científicas

## Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



euroespes  
health



# Editorial

## Consumo y Abuso de Fármacos

---

En los últimos años, Estados Unidos y la Unión Europea han observado tasas significativas de hospitalización debido al abuso de drogas. En Estados Unidos, el abuso de opioides sigue siendo una de las principales causas, con incidentes de sobredosis anuales que superan los 100 000, muchos de los cuales resultan en atención de emergencia o ingreso hospitalario. Las hospitalizaciones relacionadas con el abuso de drogas, específicamente por opioides y estimulantes, han aumentado de manera constante, impulsadas por las tendencias de uso conjunto de opioides sintéticos potentes y estimulantes. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estiman miles de hospitalizaciones relacionadas con opioides al año, lo que pone de relieve un problema crítico dentro del sistema de atención médica de Estados Unidos.

En Europa, se observan tendencias similares con las hospitalizaciones por abuso de drogas, particularmente asociadas con opioides, estimulantes y la creciente presencia de drogas sintéticas. En 2020, el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) informó de un aumento de las admisiones debido a toxicidad aguda de medicamentos y sobredosis en los países de la UE. Al abordar estas hospitalizaciones, ambas regiones enfatizan medidas preventivas, mejor acceso al tratamiento de adicciones y estrategias de reducción de daños para reducir la presión sobre los sistemas de salud.

En la Unión Europea se ha estimado que de un 18.7% al 56% de todos los eventos adversos entre los pacientes hospitalizados son debidos a errores de medicación, y por lo tanto serían evitables. A nivel ambulatorio se ha estimado una frecuencia de errores del 7.5% durante la prescripción, y un 0.08% durante la dispensación. A nivel hospitalario, las frecuencias son mayores: del 9.1% en la prescripción y del 1.6-2.1% durante la dispensación.

Los medicamentos más vendidos a nivel mundial están dominados por tratamientos para enfermedades autoinmunes, cáncer y diabetes, lo que refleja una fuerte demanda de terapias avanzadas en estas áreas. En 2024, la lista está encabezada por Humira (Adalimumab) de AbbVie, un anticuerpo monoclonal utilizado para enfermedades autoinmunes, que mantiene altas ventas a pesar de la competencia de biosimilares. Otros actores importantes incluyen Keytruda (Pembrolizumab), una inmunoterapia de Merck utilizada en el tratamiento del cáncer, y Comirnaty, la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Otros medicamentos importantes son Eliquis (Apixabán) para afecciones cardiovasculares y Ozempic (Semaglutida) para la diabetes tipo 2 y el control de la obesidad.

Otros medicamentos clave en el top 10 incluyen Enbrel (Etanercept), otro tratamiento autoinmune; Imbruvica (Ibrutinib) para el cáncer; Dupixent (Dupilumab), un antiinflamatorio para el asma y el eccema; Jardiance (Empagliflozina) para la diabetes; y Xarelto (Rivaroxabán), otro anticoagulante. La demanda continua de estos fármacos pone de relieve la prevalencia mundial de estas enfermedades y la inversión sostenida en terapias innovadoras en estas áreas.

En España, algunos de los medicamentos más vendidos en los últimos años han estado dominados por analgésicos, medicamentos cardiovasculares y tratamientos para enfermedades crónicas. Algunos ejemplos son: Nolotil (Metamizol): un analgésico y antiinflamatorio común ampliamente utilizado para el dolor y la fiebre; Paracetamol: para aliviar el dolor y reducir la fiebre; Adiro (Aspirina): se usa a menudo en dosis bajas por sus propiedades anticoagulantes, que previenen los coágulos sanguíneos; Enantyum (Dexketoprofeno): otro analgésico popular, principalmente para el dolor de corta duración; Eutirox (Levotiroxina): una hormona tiroidea sintética utilizada en el hipotiroidismo; Ventolín (Salbutamol): se prescribe comúnmente para el asma y otras afecciones respiratorias; Sintrom (Acenocumarol): un anticoagulante para pacientes con riesgo de coágulos sanguíneos; Orfidal (Lorazepam) y Lexatin (Bromazepam): benzodiazepinas utilizadas para la ansiedad y síntomas relacionados.

Estos fármacos reflejan tanto las necesidades de la población envejecida como las dolencias crónicas comunes en España, así como la dependencia general de los analgésicos y los tratamientos cardiovasculares. La demanda de estos medicamentos sigue siendo alta en varias regiones de España,

lo que respalda el enfoque del sector farmacéutico en los antiinflamatorios no esteroideos y el tratamiento de las enfermedades crónicas.

El abuso de drogas en los países desarrollados está influenciado por una combinación de factores biológicos, psicológicos y sociales: (i) Estrés psicológico y problemas de salud mental: Los altos niveles de estrés, ansiedad y depresión prevalecen en muchas sociedades desarrolladas, y el consumo de sustancias se suele utilizar como mecanismo de afrontamiento. Los problemas de salud mental, en particular entre los adultos jóvenes, se asocian con un mayor riesgo de abuso de sustancias. (ii) Accesibilidad y factores socioeconómicos: Los países desarrollados suelen tener mayor accesibilidad a las drogas, tanto a los medicamentos recetados como a las sustancias ilícitas. Las prescripciones de opioides, por ejemplo, aumentaron en países como los EE. UU. durante la década de 1990, lo que provocó altas tasas de abuso. Los factores socioeconómicos como el desempleo y el aislamiento social también pueden aumentar la susceptibilidad al abuso de drogas. (iii) Normas culturales y sociales: En algunas naciones desarrolladas, el consumo social y recreativo de drogas está más normalizado, lo que puede conducir a una mayor aceptación y mayores tasas de consumo. La percepción del consumo de drogas como parte de la vida social puede contribuir a la experimentación y la dependencia. (iv) Predisposición genética y biológica: Ciertas personas tienen una predisposición genética a la adicción, ya que los estudios han demostrado que los genes pueden influir en la forma en que el cerebro responde a las sustancias, lo que hace que algunas personas sean más vulnerables a desarrollar dependencias. (v) Presión por el rendimiento y cultura de la productividad: Muchas personas en los países desarrollados enfrentan altas expectativas en su vida académica y profesional, lo que puede llevar al uso indebido de estimulantes u otras sustancias para mantener la productividad y la concentración. (vi) Mercadotecnia e influencia de las empresas farmacéuticas: Las prácticas de comercialización agresivas de las empresas farmacéuticas, en particular en la década de 1990 y principios de la década de 2000, contribuyeron a la crisis de los opioides en países como los Estados Unidos. Dichas prácticas pueden crear dependencia de los medicamentos recetados y conducir al abuso de sustancias.

Estos factores interactúan de manera compleja, y el abuso de sustancias a menudo es el resultado de múltiples influencias interrelacionadas en lugar de una sola causa. Las iniciativas sociales y de salud pública, como el apoyo a la salud mental, regulaciones más estrictas de la prescripción y la educación sobre los riesgos del consumo de sustancias, son estrategias clave para abordar estos desafíos.

En España, los fármacos psicotrópicos que se recetan con más frecuencia son los ansiolíticos, los antidepresivos y los hipnóticos, con una tasa de prescripción especialmente alta de medicamentos como las benzodiazepinas para la ansiedad. Esta tendencia ha experimentado un aumento constante, en particular durante y después de la pandemia de COVID-19, ya que los médicos de cabecera suelen recetar estos medicamentos para abordar problemas de salud mental debido al acceso limitado a los servicios de apoyo psicológico. Según el Ministerio de Sanidad español y la Organización de Consumidores y Usuarios (OCU), el uso generalizado de estos medicamentos refleja la necesidad de intervenciones de salud mental más integrales, ya que España se encuentra entre los primeros países de Europa en cuanto al uso de ansiolíticos.

En España se consume mayor cantidad de benzodiazepinas (fármacos utilizados para tratar la ansiedad y el insomnio) que en cualquier otro país. En 2021, una media de 110 personas de cada 1000 consumían al menos una dosis de benzodiazepinas al día en España, según el último informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), organismo de las Naciones Unidas que vigila el consumo de drogas legales. En los últimos diez años, el número de personas que consumen psicofármacos en España ha pasado de una media de 82.50 dosis diarias por cada 1000 personas a 93.04.

Aunque las causas son complejas, los dos principales protagonistas en el consumo inadecuado de medicamentos son el prescriptor y el consumidor. El prescriptor tiene una gran responsabilidad en facilitar el abuso y el mal uso de fármacos, porque -como decía **William Osler** en sus *Aforismos*- “una de las primeras obligaciones de todo médico es educar a las masas a no consumir medicamentos”. Osler añadía en *Aequanimitas*: “La medicación imperativa -la prescripción de medicamentos para cualquier enfermedad- ya no se considera la función principal del médico”. También merecería la pena

tener en cuenta la reflexión de **Martin H. Fischer**: “Un hombre que no puede trabajar sin su aguja hipodérmica es un mal médico. La cantidad de narcótico que utiliza es inversamente proporcional a su habilidad”. Los médicos no deben olvidar nunca que no hay dos pacientes iguales y, consecuentemente, no pueden prescribir lo mismo por protocolo. El protocolo, además de restar valor y profesionalidad al médico, reduce a los pacientes al nivel de manada. Hoy, los médicos pueden personalizar el tratamiento farmacológico, mediante el uso de la farmacogenética, con lo que podrán optimizar la seguridad y eficacia de cualquier medicamento y reducir toxicidad y costes farmacéuticos innecesarios en más de un 30%. Un pionero -en cuya época no había farmacogenética- fue **Karl Frederik Wenckebach**, que en el segundo volumen de *The Lancet* de 1937 decía: “Debo mi reputación al hecho de que uso digital en dosis que los libros de texto dicen que son peligrosas y en casos que los libros de texto dicen que no son adecuados”. El médico no puede estancarse en lo que dicen los libros de texto y -quizá menos- en lo que le aconseja y presiona el márketing farmacéutico, que lo que busca es la venta a granel.

Y por lo que al consumidor se refiere, puede que Dr. Google sea un mal consejero, habiendo buenos y honrados médicos a mano -tan gratis como Internet. El consumidor debe ser responsable de lo que introduce en su cuerpo; y relativizar el valor de lo que consume. Un viejo proverbio dice: “La medicina cura al hombre que está destinado a no morir”. Ya el médico griego **Herófilo**, del 300 a.C., decía: “Las medicinas no son nada en sí mismas, si no se usan adecuadamente, si no se emplean con razón y prudencia”. El mismo Fischer señalaba que “la mitad de los medicamentos modernos podrían perfectamente tirarse por la ventana, salvo que los pájaros podrían comérselos”.

Nadie duda que los fármacos clásicos y modernos salvan muchas vidas a diario cuando están bien prescritos. Y nadie duda de que todavía estamos muy lejos de ser capaces de vencer a la enfermedad solamente con fármacos. Ahora, el exceso, el consumo de lo innecesario, está convirtiendo el mal uso de fármacos en el tercer problema de salud en países desarrollados. La inteligencia de un país o de una sociedad avanzada también se mide por el buen uso que se haga de los recursos disponibles; y a todos nos conviene recordar -dentro y fuera del ámbito médico- que el principal mandamiento hipocrático es: “Lo primero, no hacer daño”.

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

*Catedrático de Medicina Genómica*

DOUR IN  
SS TO  
WEEN  
Editor's Office  
Telephone No. 556  
Manager's Office  
No. 646  
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-संघट सम्मेलन  
भारत और पाकिस्तान की  
सम्मिलित होगी  
को पूरा इतवार  
उपद्रवों की महामारी फैलने की सूत्र में अ  
सब हत्याकाण्ड फीके पड़े जाय  
शरणार्थियों अपने कटु अस्मनों को अपने तक ही सी  
विशेषात् प्रत्येक के वन काले प्रां की तरफ से विद्वानों को लक्ष्यपू पाये है  
चाने की की

Offer By Mr. J  
CONGRESS READ  
JUST SETTLEMENT  
The Hindustan Times  
LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN & CENTRAL  
VOL. XXII No. 98  
NEW DELHI, WEDNESDAY, APRIL 11, 1946

# The Hindustan Times

## Assets And Liabilities

### Kashmir Issue Not Discussed

### PATEL'S STATEMENT IN PARLIAMENT

### PROTEST AGAINST W. BENGAL GOVT.

### Pakistan Govt. To Take Loan From U.S.

### ARABS SET GOVT. RIOTING CONTINUES

### RAPID RETURN OF PEACE IN DELHI

### MAPS OF INDO-PAKISTAN BORDER

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 BENGALS STORM  
Communication System Broken Down  
MAHATMA PRESSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY  
INTERSESSION WITH C.I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

LEAGUE DREAM OF EMPIRE  
INCITEMENT TO GOON LEGISLATORS' CON  
NEW DELHI, Monday - The study has  
We do not see a real move  
we appear to be in a state of  
in making the main executive body of  
the Government.

SHAH MANJUL INCIDENT  
SPECIAL TRIBUNAL TO TRY  
SPECIAL TRIBUNAL TO TRY  
SPECIAL TRIBUNAL TO TRY

DEATH PENALTY FOR  
POSSESSING EXPLOSIVES  
DEATH PENALTY FOR  
POSSESSING EXPLOSIVES

NO FEE REDUCTION IN U.P.  
NO FEE REDUCTION IN U.P.

NEED FOR AMO  
NEED FOR AMO

NEHRU DEE  
NEHRU DEE

'FULLEST PROTECT  
WHO WISH  
PATEL'S ASSURANC  
COMM  
NO RECOGNITION OF  
AND CON

europaes  
health

Assets And Liabilities  
Kashmir Issue Not Discussed  
PATEL'S STATEMENT IN PARLIAMENT

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

ARABS SET GOVT. RIOTING CONTINUES

RAPID RETURN OF PEACE IN DELHI

MAPS OF INDO-PAKISTAN BORDER

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 BENGALS STORM  
Communication System Broken Down  
MAHATMA PRESSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY  
INTERSESSION WITH C.I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

LEAGUE DREAM OF EMPIRE  
INCITEMENT TO GOON LEGISLATORS' CON  
NEW DELHI, Monday - The study has  
We do not see a real move  
we appear to be in a state of  
in making the main executive body of  
the Government.

SHAH MANJUL INCIDENT  
SPECIAL TRIBUNAL TO TRY  
SPECIAL TRIBUNAL TO TRY  
SPECIAL TRIBUNAL TO TRY

DEATH PENALTY FOR  
POSSESSING EXPLOSIVES  
DEATH PENALTY FOR  
POSSESSING EXPLOSIVES

NO FEE REDUCTION IN U.P.  
NO FEE REDUCTION IN U.P.

NEED FOR AMO  
NEED FOR AMO

NEHRU DEE  
NEHRU DEE

'FULLEST PROTECT  
WHO WISH  
PATEL'S ASSURANC  
COMM  
NO RECOGNITION OF  
AND CON

Brevialia

# Una Wikipedia Celular

---

En 2016, los biólogos **Aviv Regev** y **Sarah Teichmann** lanzaron una iniciativa con alrededor de otros 100 científicos. Se fijaron el ambicioso objetivo de catalogar todos los tipos de células del cuerpo humano, desde el desarrollo hasta la vejez. Eso equivale a mapear los aproximadamente 37.2 billones de células del cuerpo. La tarea se hizo aún más compleja por el hecho de que las células no se quedan quietas, esperando ser registradas. Cambian continuamente como resultado de factores como la ascendencia, la geografía, el género y la edad; de hecho, la vida misma.

Este mes, esa iniciativa, el Atlas de células humanas (HCA), está publicando una colección de estudios que representan un paso significativo hacia la elaboración de un primer borrador del atlas. Gracias a unos 9000 donantes de todo el mundo, los equipos de HCA cuentan ahora con datos sobre unos 62 millones de células humanas, categorizadas según 18 redes biológicas, incluidos mapas de células del sistema nervioso, los pulmones, el corazón, el intestino y el sistema inmunológico.

¿Por qué es necesario este trabajo? Las células son los componentes básicos de los seres vivos. El atlas ofrece una mejora en la comprensión de los investigadores sobre cómo funciona el cuerpo, en estado de salud, pero también, lo que es importante, en estado de enfermedad. El conocimiento de dónde se encuentran determinadas células, combinado con información detallada sobre los genes que expresan y los marcadores epigenéticos que portan, está revelando nuevos conocimientos sobre la biología y la enfermedad.

Los hallazgos de los investigadores que trabajan en el atlas de células pulmonares, por ejemplo, destacan las diferencias entre los pulmones de una muestra de personas en Malawi que murieron a causa de COVID-19 y los que murieron a causa de otras enfermedades pulmonares. Los científicos también han estado estudiando el desarrollo de los órganos durante la gestación, por ejemplo, a través de análisis de la piel humana prenatal y el desarrollo de las articulaciones y los cráneos. El HCA no habría sido posible sin proyectos anteriores, en particular el Proyecto Genoma Humano y, más recientemente, la Iniciativa BRAIN del NIH, así como ENCODE, un proyecto para construir una "lista de partes" de elementos funcionales en el genoma humano. Los equipos del HCA también han trabajado duro para reflejar la diversidad humana en sus datos. El consorcio incluye científicos de África, Asia, América Latina y Oriente Medio. Se invitó a los investigadores de estas regiones no solo a unirse, sino también a ayudar a dirigir y coordinar los proyectos del HCA, y a hacerlo de acuerdo con las prioridades relevantes para las poblaciones locales. La iniciativa ahora involucra a más de 3000 científicos en unas 1700 instituciones, que registran y estudian datos de personas en alrededor de 100 países.

Los hallazgos son el comienzo de un viaje hacia un primer borrador. Hay un largo camino por recorrer entre el mapeo de 62 millones de células y el mapeo de mil millones, y mucho menos de billones. Para que el HCA tenga éxito, sus financiadores deben mantener su compromiso a largo plazo. Entre ellos se encuentran patrocinadores públicos, como la Comisión Europea y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, y organizaciones filantrópicas, como la Iniciativa Chan Zuckerberg y Wellcome.

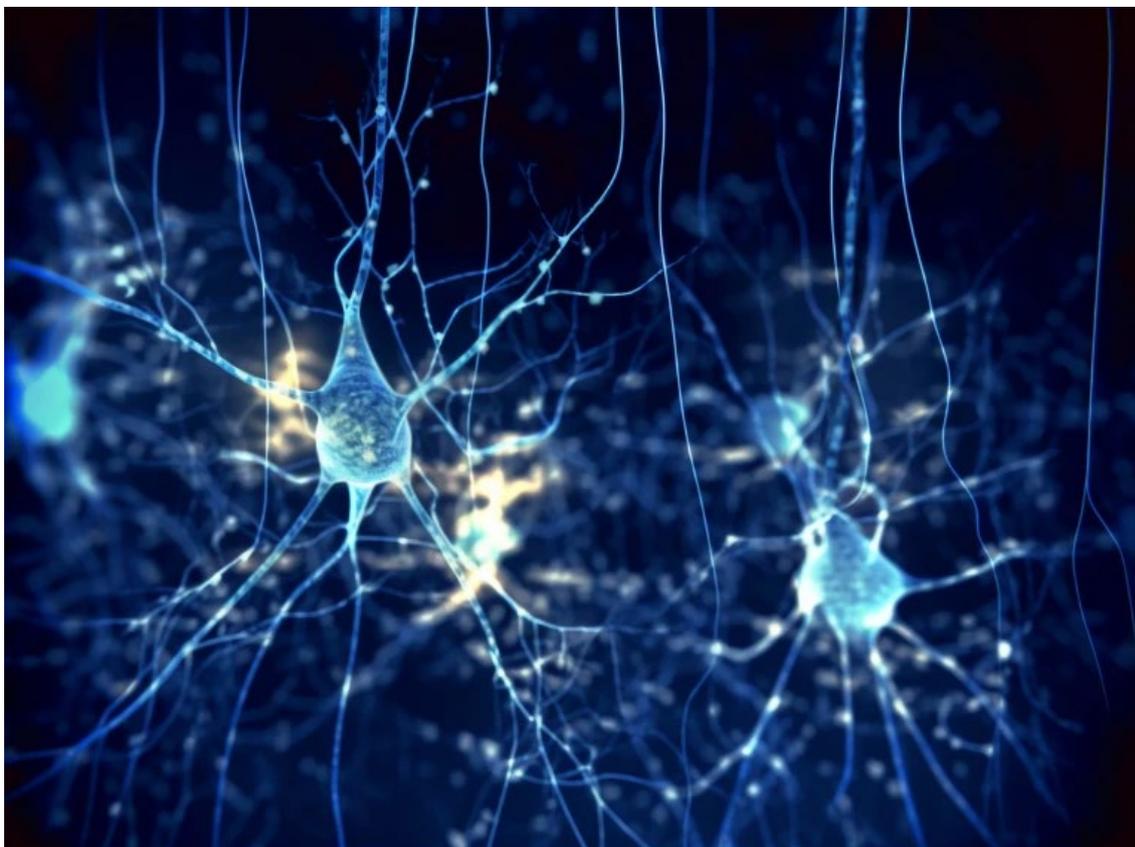
Se han utilizado diversas metáforas para describir el atlas: algunos lo han llamado el «Google Maps del cuerpo humano», otros «la tabla periódica de las células». También es una Wikipedia para las células: un recurso abierto y de abajo hacia arriba, creado y administrado por la comunidad científica, y los investigadores que lideran su desarrollo pretenden que siga siendo de acceso abierto a largo plazo. Y eso significa que la financiación continua será esencial.

La mayoría de los proyectos de investigación, incluidos los que involucran consorcios a gran escala, tienen una vida útil limitada. Diez años se considera generoso. Un puñado de proyectos pueden durar algunos años más. La financiación permanente tiende a reservarse para proyectos de importancia nacional o internacional, incluida la infraestructura esencial: las herramientas y tecnologías sin las cuales no serían posibles descubrimientos e invenciones vitales. Eso es con lo que se debe comparar el HCA.

“Si bien los estudios genéticos han mapeado más de 100 000 variantes asociadas con enfermedades en el genoma humano, no sabemos en qué células están activas la mayoría de estas variantes”,

escriben los investigadores del HCA. Sin este conocimiento, agregan, “no podemos comprender completamente la biología, estudiar modelos más poderosos de enfermedades, implementar mejores diagnósticos y desarrollar terapias más efectivas”.

Los equipos del HCA han tenido un buen comienzo, pero el proyecto es una ultra-maratón, no un sprint. Para que se cumplan sus objetivos, los científicos y los financiadores de todo el mundo deben redoblar su compromiso.



Editorial. *Nature* 635, 523-524 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03754-y>

## Un atlas multiómico del desarrollo esquelético embrionario humano

---

La formación de los huesos y las articulaciones en el embrión humano está determinada por la diferenciación coordinada de los progenitores en el esqueleto naciente. Los estados celulares, los procesos epigenéticos y los factores reguladores clave que subyacen al compromiso de linaje de estas células siguen siendo difíciles de determinar. **Ken To, Lijiang Fei, J. Patrick Pett, Kenny Roberts, Raphael Blain y colegas** aplican un perfil epigenético y transcripcional pareado de aproximadamente 336 000 gotitas de núcleo y transcriptómica espacial para establecer un atlas multiómico del desarrollo de las articulaciones y el cráneo embrionarios humanos entre 5 y 11 semanas después de la concepción. Utilizando un modelo combinado de datos epigenéticos y transcripcionales, caracterizaron trayectorias de osteoprogenitores craneales y de extremidades regionalmente distintas a lo largo del esqueleto embrionario y describieron además las redes reguladoras que gobiernan la osificación intramembranosa y endocondral. La localización espacial de los grupos de células en los datos de secuenciación *in situ* utilizando una nueva herramienta, ISS-Patcher, reveló mecanismos de zonificación progenitora durante la formación de huesos y articulaciones. A través del análisis de trayectorias, predijeron posibles orígenes celulares no canónicos para los condrocitos humanos a partir de células de Schwann. También presentaron SNP2Cell, una herramienta para vincular redes reguladoras específicas de cada tipo de célula con rasgos poligénicos como la

osteoartritis. Utilizando trayectorias de linaje osteogénico bien caracterizadas, simularon *in silico* perturbaciones de genes que causan craneosinostosis monogénica e implican estados celulares potenciales y mecanismos de enfermedad. Este trabajo forma un atlas regulador detallado y dinámico de la maduración ósea y del cartílago y hace avanzar la comprensión fundamental de la determinación del destino celular en el desarrollo esquelético humano.

To, K., Fei, L., Pett, J.P. et al. *A multi-omic atlas of human embryonic skeletal development*. *Nature* 635, 657–667 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08189-z>

## Un atlas de células de miembros embrionarios humanos resuelto en el espacio y el tiempo

---

Los miembros humanos emergen durante la cuarta semana posterior a la concepción como brotes mesenquimales. Los músculos se desarrollan hasta convertirse en extremidades completamente formadas durante los meses siguientes. Este proceso está orquestado por numerosos programas de expresión genética restringidos temporal y espacialmente, lo que hace que las alteraciones congénitas en el fenotipo sean comunes. Décadas de trabajo con organismos modelo han definido los mecanismos fundamentales que subyacen al desarrollo de las extremidades de los vertebrados, pero aún no se ha realizado una caracterización en profundidad de este proceso en humanos. **Bao Zhang, Peng He, John E. G. Lawrence, Shuaiyu Wang, Elizabeth Tuck y colegas** detallan el desarrollo de las extremidades embrionarias humanas a lo largo del espacio y el tiempo utilizando transcriptómica unicelular y espacial. Demostraron una amplia diversificación de células desde unos pocos progenitores multipotentes hasta una miríada de estados celulares diferenciados, incluidas varias poblaciones celulares novedosas. Descubrieron dos olas de desarrollo muscular humano, cada una caracterizada por diferentes estados celulares regulados por programas de expresión genética separados, e identificaron la musculina (MSC) como un represor transcripcional clave que mantiene la identidad de las células madre musculares. A través del ensamblaje de múltiples muestras transcriptómicas espaciales anatómicamente continuas utilizando VisiumStitcher, mapearon las células a lo largo de una sección sagital de una extremidad trasera fetal completa. Revelaron una clara segregación anatómica entre genes vinculados a la braquidactilia y la polisindactilia, y descubrieron poblaciones transcripcional y espacialmente distintas del mesénquima en el autópodo. Finalmente, realizaron la secuenciación de ARN de células individuales en extremidades embrionarias de ratón para facilitar la comparación del desarrollo entre especies, encontrando una homología sustancial entre las dos especies.

Zhang, B., He, P., Lawrence, J.E.G. et al. *A human embryonic limb cell atlas resolved in space and time*. *Nature* 635, 668–678 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06806-x>

## Un atlas de piel prenatal revela la regulación inmunológica de la morfogénesis de la piel humana

---

La piel prenatal humana está poblada por las células inmunitarias innatas, incluidos los macrófagos, pero no está claro si actúan únicamente en la inmunidad o tienen funciones adicionales en la morfogénesis. **Nusayhah Huda Gopee, Elena Winheim, Bayanne Olabi, Chloe Admane, April Rose Foster y colegas** reunieron un atlas de referencia multiómico integral de la piel humana prenatal (7-17 semanas posteriores a la concepción), combinando datos de transcriptómica espacial y de células individuales, para caracterizar los nichos tisulares microanatómicos de la piel. Este atlas reveló que la comunicación cruzada entre células no inmunes e inmunes sustenta la formación de folículos pilosos, está implicada en la curación de heridas sin cicatrices y es crucial para la angiogénesis de la piel. Compararon sistemáticamente un modelo de organoide cutáneo con pelo (SkO) derivado de células madre embrionarias humanas y células madre pluripotentes inducidas con piel prenatal y adulta. El modelo SkO recapituló de cerca los tipos de células dérmicas y epidérmicas de la piel *in vivo* durante el desarrollo del folículo piloso y la expresión de genes implicados en la patogénesis de los trastornos genéticos del cabello y la piel. Sin embargo, el modelo de SkO carecía de células inmunitarias y tenía una heterogeneidad y cantidad de células endoteliales marcadamente reducidas. Este atlas de células cutáneas prenatales *in vivo* indicó que los macrófagos y los factores de crecimiento derivados de los

macrófagos tienen un papel en el impulso del desarrollo endotelial. De hecho, la remodelación de la red vascular se mejoró después de la transferencia de macrófagos autólogos derivados de células madre pluripotentes inducidas a cultivos de SkO. Por lo tanto, las células inmunitarias innatas son actores clave en la morfogénesis de la piel más allá de su papel convencional en la inmunidad, una función que logran a través de la comunicación cruzada con células no inmunitarias.

Gopee, N.H., Winheim, E., Olabi, B. et al. *A prenatal skin atlas reveals immune regulation of human skin morphogenesis. Nature* 635, 679–689 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08002-x>

## Atlas celular transcriptómico integrado de organoides neuronales humanos

---

Los organoides neuronales humanos, generados a partir de células madre pluripotentes *in vitro*, son herramientas útiles para estudiar el desarrollo, la evolución y las enfermedades del cerebro humano. Sin embargo, no está claro qué partes del cerebro humano están cubiertas por los protocolos existentes, y ha sido difícil evaluar cuantitativamente la variación y fidelidad de los organoides. **Zhisong He, Leander Dony, Jonas Simon Fleck, Artur Szałata, Katelyn X. Li, Irena Slišković, Hsiu-Chuan Lin, Malgorzata Santel, Alexander Atamian y colegas** integraron 36 conjuntos de datos transcriptómicos de células individuales que abarcan 26 protocolos en un atlas celular de organoides neuronales humanos integrado que totaliza más de 1.7 millones de células. El mapeo a referencias de cerebro humano en desarrollo muestra los tipos y estados de células primarias que se han generado *in vitro*, y estima la similitud transcriptómica entre las contrapartes primarias y organoides en todos los protocolos. Los autores ofrecen una interfaz programática para explorar el atlas y consultar nuevos conjuntos de datos, y muestran el poder del atlas para anotar los tipos de células organoides y evaluar nuevos protocolos organoides. Por último, demuestran que el atlas puede utilizarse como una cohorte de control diversa para anotar y comparar modelos organoides de enfermedades neuronales, identificando genes y vías que pueden subyacer a los mecanismos patológicos de los modelos neuronales. El atlas celular de organoides neuronales humanos será útil para evaluar la fidelidad de los organoides, caracterizar estados perturbados y patológicos y facilitar el desarrollo de protocolos.

He, Z., Dony, L., Fleck, J.S. et al. *An integrated transcriptomic cell atlas of human neural organoids. Nature* 635, 690–698 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08172-8>

## Microbios contra la catástrofe climática

---

En un llamamiento a la acción publicado simultáneamente en 14 revistas científicas en noviembre, la microbióloga **Raquel Peixoto y sus colegas** exigen que el mundo “aproveche el poder de la microbiología” para salvaguardar el planeta. Desde la mejora del secuestro de carbono hasta el cultivo de biocombustibles, hay una multitud de soluciones basadas en microbios para los problemas climáticos, dicen los autores, pero no se están implementando de manera efectiva a gran escala. Es hora de eliminar la burocracia, argumentan, y reunir un grupo de trabajo global para ayudar a probar, financiar y desplegar lo mejor de estas tecnologías de microbioma.

La crisis climática se está intensificando. Se han propuesto multitud de soluciones basadas en microbios, y estas tecnologías son muy prometedoras y podrían implementarse junto con otras estrategias de mitigación del cambio climático. Sin embargo, estas soluciones no se han implementado de manera efectiva a gran escala. Para revertir esta inacción, se necesitan colaboradores de diferentes sectores (desde la industria hasta los financiadores y los responsables de las políticas) para coordinar su implementación generalizada con el objetivo de evitar una catástrofe climática. Esta llamada colectiva de sociedades científicas, instituciones, editores y publicadores conjuntos solicita que la comunidad global y los gobiernos tomen medidas de emergencia inmediatas y decisivas, al tiempo que propone un marco claro y efectivo para implementar estas soluciones a gran escala.

Los microorganismos tienen un papel fundamental, pero a menudo pasado por alto, en el sistema climático: impulsan los ciclos biogeoquímicos de nuestro planeta, son responsables de la emisión, captura y

transformación de gases de efecto invernadero y controlan el destino del carbono en los ecosistemas terrestres y acuáticos. Desde los humanos hasta los corales, la mayoría de los organismos dependen de un microbioma que ayuda con la adquisición de nutrientes, la defensa contra patógenos y otras funciones. El cambio climático puede hacer que esta relación huésped-microbioma pase de ser beneficiosa a ser perjudicial. Por ejemplo, los actuales episodios de blanqueamiento de los corales a escala mundial, en los que las relaciones simbióticas huésped-microbioma se sustituyen por interacciones disbióticas (es decir, patógenas), y la consiguiente mortalidad masiva significan que la extinción de estas «selvas tropicales del mar» puede ser presenciada en esta vida. En concreto, se espera una disminución del 70-90% de los arrecifes de coral con un aumento de la temperatura global de 1.5 °C. Aunque este ejemplo pone de relieve cómo el microbioma está inextricablemente vinculado a los problemas climáticos, hay una gran cantidad de pruebas de que los microbios y el microbioma tienen un potencial sin explotar como soluciones climáticas viables. Sin embargo, a pesar de la promesa de estos enfoques, todavía tienen que ser adoptados o desplegados a escala de una manera segura y coordinada que integre la evaluación de riesgos y las consideraciones éticas necesarias, pero también factibles. Los efectos multifacéticos del cambio climático sobre el medio ambiente, la salud y la economía mundial exigen una movilización de tecnologías similar, si no más urgente y amplia, a la observada en respuesta a la pandemia de COVID-19. Para facilitar el uso de enfoques basados en el microbioma y aprovechar las lecciones aprendidas durante la pandemia de COVID-19, se aboga por una estrategia descentralizada pero coordinada a nivel mundial que elimine los trámites burocráticos y considere las regulaciones culturales y sociales, la cultura, la experiencia y las necesidades locales. También se propone la formación de un grupo de trabajo mundial sobre el clima basado en la ciencia que incluya a representantes de sociedades e instituciones científicas para facilitar el despliegue de estas tecnologías de microbioma. Un grupo de trabajo de este tipo brindaría a las partes interesadas, como el comité del Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC) y los organizadores de la conferencia COP de las Naciones Unidas, y a los gobiernos mundiales acceso a soluciones rigurosas y de respuesta rápida. Acompañado de un marco basado en evidencias, el grupo de trabajo permitirá realizar pruebas piloto para validar y ampliar las soluciones, solicitar financiación específica, facilitar la colaboración intersectorial y agilizar los procesos regulatorios, garantizando al mismo tiempo evaluaciones rigurosas de seguridad y riesgo. La eficacia de este marco se evaluará mediante indicadores clave de desempeño, que evaluarán el alcance y el impacto de las estrategias de mitigación en la reducción del carbono, la restauración de los ecosistemas y la mejora de la resiliencia en las comunidades afectadas, con el objetivo de proporcionar una respuesta diversa y adaptable a los urgentes desafíos climáticos que enfrentamos hoy.

Peixoto, R., Voolstra, C.R., Stein, L.Y. et al. *Microbial solutions must be deployed against climate catastrophe*. *Nat Microbiol* 9, 3084–3085 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01861-0>

## Un «holograma» de 8 millones de células de un embrión de ratón

Los investigadores han creado el mapa celular en 3D más detallado hasta la fecha de un embrión de ratón, que visualiza cerca de ocho millones de células. El mapa muestra cómo interactúan y migran las células en un embrión menos de dos semanas después de la concepción, revelando las estructuras de cada órgano principal que se desarrolla en el embrión, desde el cerebro hasta el corazón y la médula espinal. Estos mapas podrían crearse para cualquier especie, incluidos los embriones humanos, y podrían ayudar a los investigadores a identificar las causas de las enfermedades congénitas.

Cuantificar la dinámica espaciotemporal durante la embriogénesis es crucial para comprender las enfermedades congénitas. Los autores desarrollaron Spateo (<https://github.com/aristoteleo/spateo-release>), un marco de modelado espaciotemporal 3D, y lo aplicaron a un atlas de embriogénesis de ratón 3D en E9.5 y E11.5, capturando ocho millones de células. Spateo permite una alineación escalable, parcial y no rígida, un refinamiento de múltiples cortes y una corrección de malla para crear hologramas moleculares de embriones completos. Introduce métodos de digitalización para descubrir la biología multinivel desde lo subcelular hasta el órgano completo, identificando gradientes de expresión a lo largo de ejes ortogonales de estructuras 3D emergentes, por ejemplo, organizadores secundarios como el límite mesencéfalo-rombencéfalo (MHB). Spateo además modela conjuntamente la interacción intercelular e intracelular para diseccionar paisajes de señalización en estructuras 3D, incluida la zona limitante intratálamica (ZLI). Por último, Spateo introduce “campos vectoriales morfométricos” de migración celular e integra geometría diferencial espacial para revelar programas moleculares subyacentes a la organogénesis asimétrica del corazón murino y otros, conectando

cambios macroscópicos con dinámica molecular. De este modo, Spateo permite el estudio de la ecología de los órganos a nivel molecular en un espacio 3D a lo largo del tiempo.

El conocimiento de la orquestación espacial y temporal precisa de la expresión génica y la interacción célula-célula (CCI) a nivel de embrión completo durante la organogénesis de los mamíferos hará avanzar significativamente la biología del desarrollo y tiene un enorme potencial para la salud humana. La secuenciación de ARN de células individuales (scRNA-seq) ha permitido la creación de atlas celulares con resolución temporal de la embriogénesis de *C. elegans*, *Drosophila*, ratón y humanos. Sin embargo, los métodos scRNA-seq disocian los embriones en células individuales, lo que lleva a una pérdida crítica de información espacial. La reciente aparición de métodos de transcriptómica espacial (ST) abordó esta limitación, permitiendo la elaboración de perfiles espaciotemporales de la embriogénesis, aunque los estudios espaciotemporales a escala de embriones completos para especies de mamíferos plantean grandes desafíos. Anteriormente, estos estudios se habían limitado a un único punto temporal o a puntos temporales tempranos o a un único órgano, dado el campo de visión (FOV) limitado de la mayoría de las plataformas ST, pero solo hasta ahora para embriones de ratón completos en E9.5 y E11.5.

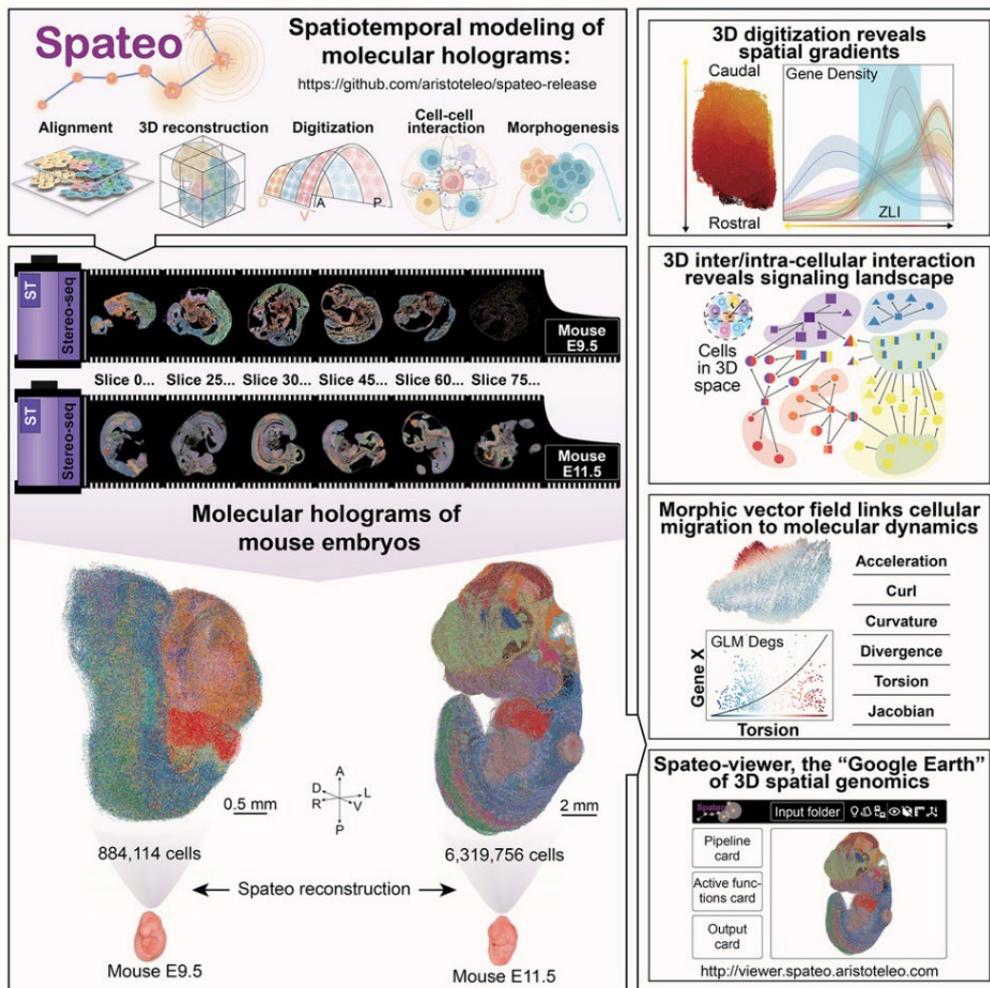
Además, si bien se ha logrado un enorme progreso en los análisis computacionales de ST con el desarrollo de métodos para la reconstrucción 3D, la digitalización del dominio espacial y la CCI, varios desafíos impiden su uso para conjuntos de datos ST a escala de embriones y 3D. Por ejemplo, los métodos existentes para la alineación 3D, como la alineación probabilística de experimentos ST (PASTE), no pueden alinear secciones embrionarias a gran escala al mismo tiempo que tienen en cuenta las regiones faltantes en las secciones de tejido y la deformación del tejido introducida durante la preparación de la muestra. Los métodos existentes para la digitalización del dominio espacial se limitan a formas 2D pero no a ningún objeto 3D, y los modelos CCI no están diseñados para describir las numerosas interacciones intercelulares e intracelulares que operan a diferentes escalas en estructuras biológicas 3D. Por último, pero no por ello menos importante, el modelado de la dinámica espaciotemporal 4D (por ejemplo, la morfogénesis) a partir de datos ST 3D resueltos en el tiempo sigue siendo un desafío abierto. Para abordar estas brechas no satisfechas, los autores desarrollaron un marco unificado, Spateo, que logra un modelado espaciotemporal 3D del holograma molecular de embriones de ratón completos, aprovechando un atlas de células embrionarias de ratón completas resueltas en el tiempo con un total de más de ocho millones de células para dos puntos de tiempo críticos (E9.5 y E11.5) de la organogénesis del ratón.

Este estudio se centra en la investigación de varias estructuras 3D emergentes que se caracterizan por una rápida formación y maduración en esta etapa, incluido el corazón de cuatro cámaras, la médula espinal y los organizadores secundarios como la zona limitante intratálámica (ZLI) y el límite mesencéfalo-rombencéfalo (MHB), que tienen patrones de expresión genética específicos y paisajes de señalización que gobiernan el destino celular de las regiones espaciales circundantes.

Spateo cuenta con un conjunto coherente y único de enfoques analíticos que tienen en cuenta las 3D. En primer lugar, Spateo presenta un algoritmo de reconstrucción 3D escalable y potente que es capaz de reconstruir con precisión embriones de ratón completos en 3D al permitir una alineación parcial no rígida, refinamiento de múltiples cortes y corrección de malla mediante el proceso gaussiano, inferencia bayesiana variacional y otros. En los nuevos conjuntos de datos de ratón completo en 3D y en varios otros conjuntos de datos 3D, Spateo supera sistemáticamente a PASTE, el transporte óptimo de célula única multiómico (Moscot), la herramienta de alineación vinculada espacialmente (SLAT), STAlign y SPACEL en términos de precisión, solidez y eficiencia. Spateo también cuenta con un marco de análisis de dominio espacial de múltiples escalas aplicable para definir ejes espaciales específicos y niveles de estudio de biología que van desde el nivel de célula única hasta el nivel de embrión, utilizando un enfoque de digitalización generalizado mediante la resolución de una ecuación de función potencial del gráfico espacial de células individuales. Identificaron un repertorio de factores de transcripción y señalización (TF) como *Slit2* y *Dbx1*, muchos de los cuales regulan la ZLI y la maduración de la médula espinal. Para investigar la comunicación entre células y la señalización intracelular subyacentes, desarrollaron además un marco integrador que permite el modelado integrador de las interacciones intercelulares/intracelulares. Aprovecharon este marco para descubrir y caracterizar las redes moleculares únicas que subyacen a la organización de MHB y ZLI, que involucran ligandos clave de la familia Wnt, la familia Bmp y Fgf8 y TF como *Foxd1*, *Cited1* e *Id1*, entre otros. Para conectar la morfogénesis celular macroscópica con las vías moleculares microscópicas subyacentes, generalizaron aún más el marco de alineación 3D para permitir el aprendizaje de un campo vectorial morfométrico que predice con precisión la ruta de migración espaciotemporal 4D de las células cardíacas desde el corazón

reconstruido en 3D, el primer órgano en aparecer durante la embriogénesis. Descubrieron que la migración asimétrica del corazón puede estar relacionada con la señalización Notch específica de la aurícula y el ventrículo; factores de diferenciación como *Tbx2*, *Id2* y *Tbx20*; o factores de morfogénesis como *Angpt1*, *Pitx2* y *Hey2*. Yendo más allá del modelado espaciotemporal de un solo órgano del corazón a múltiples órganos en conjunto, revelaron la convergencia morfométrica del intestino medio de *Drosophila* y la expansión del intestino posterior y la glándula salival, que se utiliza además para revelar posibles factores morfogenéticos responsables de la retracción de la banda germinal, como *otp*, *Abd-B* y otros. Por último, para facilitar la exploración interactiva de conjuntos de datos 3D masivos y complejos, también desarrollaron Spateo-viewer, una herramienta versátil y poderosa para la visualización y manipulación de datos 3D a la que se puede acceder libremente en <http://viewer.spateo.aristoteleo.com/>. En conjunto, estos métodos integradores permiten realizar investigaciones profundas de estructuras 3D como los organizadores secundarios murinos en el cerebro (ZLI y MHB), la médula espinal, el corazón de cuatro cámaras y toda la banda germinal de *Drosophila* en amplitud y resolución.

Spateo facilita un cambio en el análisis de células individuales, desde el enfoque convencional y reduccionista centrado en las células hasta abarcar el tejido, el órgano y el embrión como un todo, lo que permite un examen espacial y temporal ultrafino y multidimensional de los mecanismos moleculares. Spateo se puede aplicar en general a cualquier lectura de ST basada en secuenciación o en imágenes y se puede utilizar junto con Dynamo, un marco general para los análisis de campos de vectores de velocidad de ARN, para permitir análisis cuantitativos y predictivos de la cinética espaciotemporal de las transiciones del destino celular. Se proporcionan tutoriales extensos, flujos de trabajo y documentación en <https://spateo-release.readthedocs.io/en/latest/>, y el kit de herramientas de código abierto se puede encontrar en <https://github.com/aristoteleo/spateo-release>, donde las contribuciones de la comunidad son bienvenidas.



Xiaojie Qiu et al. Spatiotemporal modeling of molecular holograms. *Cell*, 2024, ISSN 0092-8674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.011>.

## Miembros biónicos con sensibilidad

---

Mediante implantes cerebrales, interfaces neuronales e injertos de piel, los investigadores están empezando a recuperar la sensibilidad de miembros paralizados o amputados.

Scott Imbrie todavía recuerda la primera vez que los médicos encendieron los electrodos que se encontraban sobre la superficie de su cerebro. Sintió una sensación de hormigueo y pinchazo en la mano, como si “hubiera metido la mano en un arbusto de hoja perenne”, dice.

En 1985, un accidente de coche destrozó tres vértebras de Imbrie y le cortó el 70% de la médula espinal, dejándolo con una sensibilidad y una movilidad muy limitadas en algunas partes de su cuerpo. Ahora, gracias a una interfaz cerebro-ordenador (BCI) implantada, Imbrie puede operar un brazo robótico y recibir información sensorial relacionada con lo que hace ese brazo. Imbrie pasa cuatro días a la semana, tres horas cada vez, probando, refinando y poniendo a punto el dispositivo con un equipo de investigadores de la Universidad de Chicago en Illinois.

Los científicos llevan décadas intentando recuperar la movilidad de las personas que han perdido o han sufrido parálisis de extremidades. El objetivo, históricamente, era dar a las personas la capacidad de controlar prótesis con órdenes del sistema nervioso. Pero este enfoque motor primero produjo extremidades biónicas que fueron mucho menos útiles de lo esperado: los dispositivos eran engorrosos y solo proporcionaban un control rudimentario de una mano o una pierna. Además, no parecían parte del cuerpo y requerían demasiada concentración para usarlos.

Los científicos comenzaron a darse cuenta gradualmente de que recuperar la movilidad completa significaba recuperar la capacidad de sentir el tacto y la temperatura, dice **Robert Gaunt**, un bioingeniero de la Universidad de Pittsburgh en Pensilvania. Gaunt dice que esta constatación ha llevado a una revolución en el campo.

Un estudio histórico se produjo en 2016, cuando un equipo dirigido por Gaunt restauró las sensaciones táctiles en una persona con parálisis de las extremidades superiores utilizando un chip de computadora implantado en una región del cerebro que controla la mano. Gaunt se asoció con su colega de Pittsburgh, la bioingeniera **Jennifer Collinger**, para integrar un brazo robótico con la BCI, lo que le permitió al individuo sentir y manipular objetos. Casi al mismo tiempo, estudios en personas con extremidades amputadas mostraron cómo la restauración de las entradas táctiles en los nervios periféricos también mejoraba drásticamente el control de las manos protésicas.

Los investigadores no han descifrado por completo el código sobre cómo interpretar o crear sensaciones naturales que realmente benefician la vida de las personas. La somatosensibilidad (el conjunto de sentidos que interpretan el tacto, la temperatura, el dolor y la posición del cuerpo) es desalentadoramente compleja. Imagine tratar de codificar información que pudiera distinguir un beso suave de un pellizco doloroso, o las agujas de un pino de las cerdas de un pincel. Para crear interfaces seguras y estables con el cerebro y el cuerpo, los investigadores necesitan hacer grandes avances en ingeniería, así como en la comprensión del sistema sensoriomotor, dice **Rochelle Ackerley**, neurocientífica de la Universidad de Aix-Marsella en Francia. Y mientras los desarrolladores buscan aumentar el tamaño de los ensayos de dispositivos implantados, las partes interesadas aún tienen que resolver los problemas éticos en torno a los riesgos de las BCI y los dispositivos protésicos de alta tecnología.

Los desarrolladores de prótesis están empezando a crear sensaciones que parecen reales y naturales. Uno de los primeros desafíos es la gran cantidad de información que necesita ser codificada. "Cuando tocamos un objeto, diferentes neuronas sensoriales en nuestra piel codifican su forma, presión y textura", dice **Giacomo Valle**, neuroingeniero de la Universidad Tecnológica de Chalmers en Gotemburgo, Suecia. Valle ha estado intentando imitar estos códigos neuronales y luego enviarlos al cerebro, ya sea a través de los nervios sensoriales del cuerpo o directamente a la corteza.

Valle trabajó con Imbrie durante su posdoctorado en el laboratorio de Sliman Bensmaia, que estaba en la Universidad de Chicago, aprovechando el conocimiento adquirido durante décadas de investigación

con animales sobre cómo crear distintos tipos de sensaciones táctiles. Aprendió que modificar los parámetros de los impulsos eléctricos crea sensaciones muy específicas de texturas, presiones y direcciones de caricias. Cuando se construyen juntos, estos impulsos forman sensaciones de objetos. El último estudio de Valle y sus colegas muestra hasta dónde ha llegado este enfoque. A través de los electrodos en el cerebro de Imbrie, los médicos pudieron crear la sensación de tocar el borde de una forma o sentir el movimiento de un objeto arrastrado por las yemas de los dedos de Imbrie.

El principio es exactamente el mismo en las personas que han sufrido una amputación, pero técnicamente es más sencillo porque las señales táctiles pueden dirigirse a los nervios residuales de la parte restante de la extremidad de la persona. Esta técnica permite a las personas manipular y detectar mejor los objetos con manos biónicas, o tener un mejor equilibrio y una mejor marcha con piernas biónicas.

Más allá de las entradas táctiles, los investigadores, incluido el neuroingeniero **Solaiman Shokur**, de la Escuela Politécnica Federal Suiza de Lausana (EPFL), están empezando a recuperar otros aspectos de la somatosensibilidad, como la percepción de la temperatura. Shokur cree que restaurar las entradas multisensoriales devolverá todo el calor y la sensación que nos proporciona la somatosensibilidad. "El tacto sin temperatura es como la visión sin color", dice. Shokur ha creado sensaciones cálidas y frías en las manos "fantasma" de personas con una amputación de la extremidad superior estimulando los nervios de la extremidad restante con un dispositivo térmico. Estas estimulaciones desencadenaron sensaciones térmicas muy reales y naturales que las personas interpretaron como procedentes de su mano faltante.

**Hugh Herr**, ingeniero del Instituto Tecnológico de Massachusetts en Cambridge, no está convencido de que restaurar cada faceta de la somatosensibilidad, como el frío o el calor, sea el objetivo más importante para ayudar a las personas. Herr dice que la prioridad debería ser restaurar aquellas entradas sensoriales que mayormente mejoran la movilidad y la función. Por encima de todo, dice, es importante tener miembros protésicos que los usuarios sientan como si fueran parte de su cuerpo, y no solo accesorios artificiales biónicos, una sensación conocida como encarnación. "Cuando los amputados experimentan sensaciones naturales de su prótesis como si fuera su propia extremidad, y cuando las personas pueden pensar y mover su prótesis con poco error, les da una sensación de propiedad y de agencia", dice Herr. Herr es muy consciente de lo dolorosas que pueden ser las prótesis mal diseñadas: le amputaron ambas piernas después de un accidente de escalada y ha pasado 30 años investigando formas de construir prótesis funcionales. Herr dice que la revolución actual en este campo se debe a los éxitos en la integración de componentes sensoriales en prótesis. Los diseñadores están fusionando múltiples tejidos del cuerpo (músculos, tendones, huesos y nervios) con tecnologías sintéticas para llevar la integración hombre-máquina al siguiente nivel. El equipo de investigación de Herr se centra en técnicas quirúrgicas e implantes que mejoran los electrodos utilizados en los sistemas de miembros biónicos actuales, que penetran en los nervios periféricos o los envuelven.

En una publicación del 6 de julio, Herr y sus colegas demostraron un enfoque similar que apunta a reproducir la sensación de posicionamiento de las extremidades, conocida como propiocepción. Obtuvo resultados "notables" en las piernas biónicas, restaurando casi toda la movilidad, dice. "Si restableciéramos solo el 18% de la propiocepción total en el nervio, los pacientes podrían subir y bajar escaleras sin pasamanos", dice Herr. Sin embargo, la BCI no restauró las sensaciones naturales: los individuos no sintieron conscientemente las entradas propioceptivas.

Gaunt dice que el sistema de Herr es una demostración impresionante de cómo la restauración de la propiocepción puede mejorar la función general de las prótesis. El beneficio, dice, es que la mejora se produce a través de la cirugía combinada con prótesis neuronales no invasivas, pero cuestiona la escalabilidad de este enfoque.

Los estudios también están mostrando un resultado algo inesperado de crear más prótesis corporales: aliviar el dolor de las extremidades fantasma. Este dolor, que parece provenir de la parte de la extremidad que falta, es un problema importante para muchas personas con miembros amputados. "La estimulación de los nervios periféricos puede reducir el dolor de la extremidad fantasma al recuperar las señales perdidas o erróneas en el lugar", dice Ackerley. Cada vez está más claro, agrega,

que los dispositivos biónicos que estimulan los nervios periféricos también pueden mejorar el contacto afectivo y social, aumentar la comodidad y la reconexión con una extremidad faltante y evitar el “telescopaje”, que es la sensación de que una extremidad fantasma se “encoge” dentro del muñón. “La encarnación y el dolor son problemas importantes que los dispositivos biónicos pueden abordar, proporcionando formas de hacer que las prótesis sean útiles a un nivel más psicológico”, dice Ackerley.

La integración de entradas sensoriales en una prótesis, ya sea a través de BCI o mediante la conexión con los nervios periféricos, contribuye en gran medida a reemplazar un brazo o una pierna perdidos, pero la creación de una extremidad realista, completa con piel simulada, es lo que muchos consideran el ideal. **Zhenan Bao**, ingeniera de la Universidad de Stanford en California, habla de la huella que han dejado en este campo las películas de ciencia ficción, como las de la franquicia Star Wars. La mano biónica de Luke Skywalker en *El retorno del Jedi* (1983) todavía sirve como la “idea descabellada” de una extremidad biónica enguantada con piel sintética, dice. Las pieles electrónicas, o e-skins, aúnan avances en neurociencia e ingeniería y podrían abrir las posibilidades de las prótesis. Aunque se desarrollaron por primera vez en la década de 1970, el campo entró en una nueva fase con las e-skins cuando Bao presentó un ejemplo de alta tecnología en 2023.

“Estamos empezando a crear materiales artificiales que se ven y se sienten como la piel. Son capaces no solo de detectar información del entorno, sino también de generar señales para comunicarse directamente con el sistema nervioso y crear sensaciones naturales”, dice Bao.

Un puñado de laboratorios están trabajando para mejorar las capacidades de varios componentes integrales de la piel electrónica, incluidos sensores ambientales, microcircuitos que convierten las señales sensoriales en salidas digitales e interfaces eléctricas para conectar los sensores con los nervios periféricos. **Nitish Thakor**, un neuroingeniero de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, que trabaja en pieles electrónicas, dice que el progreso solo ha sido posible gracias a los avances en dos dominios principales. Primero, en nanomateriales y electrónica, a través de “la fabricación de transistores flexibles y orgánicos que actúan como un receptor táctil en la piel”, y pueden autocurarse cuando se dañan. Segundo, en neurociencia, convirtiendo la información sensorial en datos digitales “como picos que se pueden utilizar para estimular el sistema nervioso”, dice.

Bao está muy entusiasmada con la idea de utilizar pieles electrónicas para “ir más allá de las capacidades humanas”. Uno de los estudios en los que participó mostró una piel electrónica que está tan repleta de sensores mecánicos que puede leer palabras enteras en Braille, en lugar de una letra a la vez. Sin embargo, Thakor destaca un problema evidente con las pieles electrónicas: ninguna se ha probado aún en humanos ni se ha integrado en prótesis. Bao dice que su objetivo es probar pieles electrónicas producidas comercialmente en personas con prótesis en los próximos dos años.

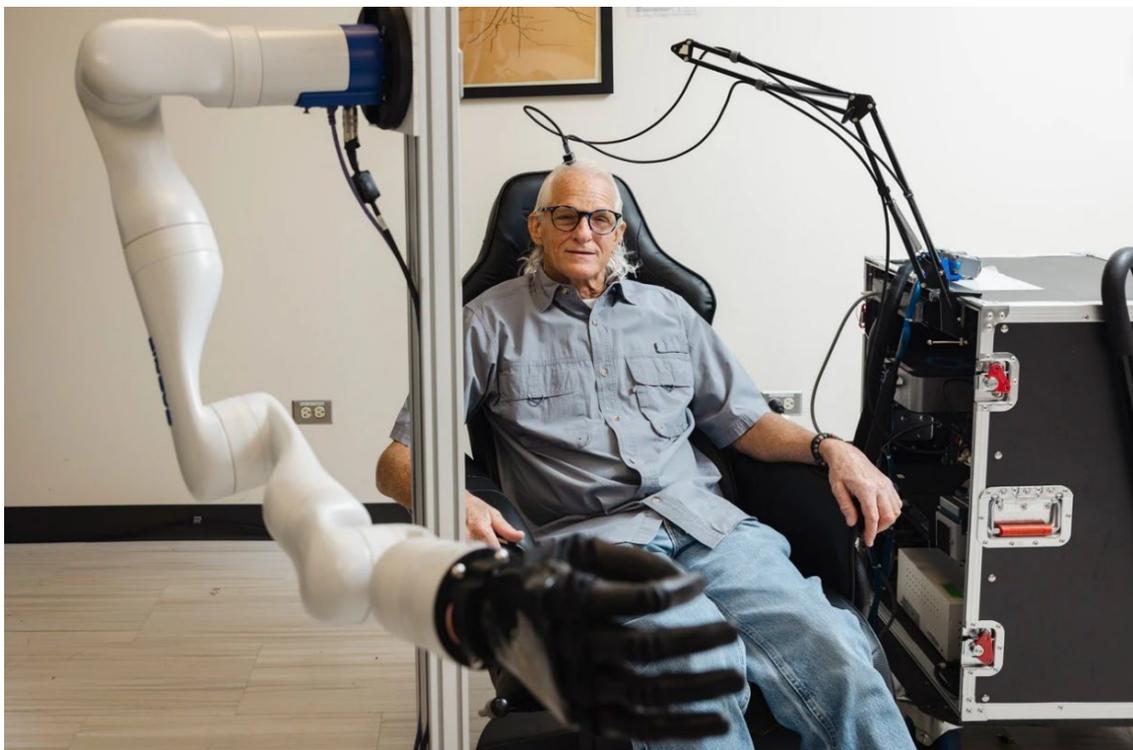
Aunque los avances en BCI, neuroprótesis y pieles electrónicas han sido notables, el campo está muy lejos de utilizarlas para mejorar la vida diaria de las personas. Las personas que se benefician de estas tecnologías solo lo hacen como parte de ensayos clínicos, a menudo con programas de pruebas intensivas y costosas en el laboratorio. Todavía no está claro cómo o cuándo podrían llevarse sus dispositivos a casa sin la necesidad de que los científicos “jueguen con perillas”, dice Gaunt.

Un problema importante que los investigadores están tratando de resolver es la interfaz neuronal. Actualmente, los científicos pueden crear sensaciones localizadas con precisión solo estimulando la corteza somatosensorial, no a través de los nervios periféricos. Pero están probando una serie de técnicas, como la optogenética (una forma de controlar la actividad de conjuntos específicos de neuronas con luz) y electrodos de alta resolución para estimular selectivamente fibras nerviosas individuales. Bao, por ejemplo, está trabajando en estos enfoques, pero dice que todavía están en una etapa temprana de desarrollo.

Fuera del laboratorio, los problemas más urgentes para las personas se relacionan con cuestiones éticas y de acceso, dice **Jennifer French**, directora ejecutiva de Neurotech Network, una organización de apoyo y defensa de los pacientes en St. Petersburg, Florida. “Estamos en un punto crucial para avanzar hacia los ensayos clínicos, probando estos dispositivos en grupos más grandes de pacientes, pero hay muchas preguntas sobre cómo entender el espectro de riesgos *versus* beneficios”, dice. Otra

preocupación es qué sucede cuando los dispositivos fallan, o los fabricantes de un dispositivo quiebran y la persona se queda con implantes sin soporte o que no funcionan. French está trabajando con socios reguladores, financiadores, grupos de defensa de los pacientes y otras partes interesadas para crear marcos clínicos y de investigación.

Imbrie se muestra optimista respecto de los cambios que ha experimentado desde que comenzó a probar el brazo biónico que interactúa con su cerebro. Cuatro años de pruebas incluso lo han ayudado a volver a aprender algunas de las sensaciones naturales en partes de su cuerpo.



Los implantes intracorticales ayudan a Scott Imbrie a controlar un brazo y una mano robóticos utilizando su cerebro. Crédito: Taylor Glascock para Nature

*Fred Schwaller. The quest to build bionic limbs that feel like the real thing. Nature 635, 272-274 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03675-w>*

## Control del exoesqueleto independiente de la tarea

Los exoesqueletos de las extremidades inferiores tienen el potencial de transformar la forma en que nos movemos, pero los controladores de última generación actuales no pueden adaptarse al amplio conjunto de posibles comportamientos humanos que van desde cíclicos y predecibles hasta transitorios y no estructurados. **Dean D. Molinaro, Keaton L. Scherpereel, Ethan B. Schonhaut, Georgios Evangelopoulos, Max K. Shepherd y Aaron J. Young** presentan un controlador independiente de la tarea que asiste al usuario sobre la base de estimaciones instantáneas de los momentos articulares biológicos de las extremidades inferiores a partir de una red neuronal profunda. Al estimar los momentos de cadera y rodilla en el circuito, este enfoque proporcionó asistencia coordinada multiarticular a través del exoesqueleto autónomo integrado en la ropa. Cuando se implementó durante 28 actividades, que abarcaron desde locomoción cíclica hasta tareas no estructuradas (por ejemplo, meandros pasivos y cortes laterales a alta velocidad), la red estimó con precisión los momentos de cadera y rodilla con un R2 promedio de 0.83 en relación con la verdad fundamental. Además, este enfoque superó significativamente un método basado en un clasificador de tareas del mejor caso construido a partir de splines y parámetros de impedancia. Cuando se probó en diez actividades (que incluyeron caminar a nivel, correr, levantar un peso de 25 lb (aproximadamente 11 kg) y dar zancadas), el controlador redujo significativamente la energía del usuario (coste metabólico o trabajo articular biológico de las extremidades inferiores según la tarea) en relación con la condición

de torque cero, que oscilaba entre el 5.3 y el 19.7%, sin ninguna modificación manual del controlador entre actividades. De este modo, este controlador independiente de la tarea puede permitir que los exoesqueletos ayuden a los usuarios en un amplio espectro de actividades humanas, una necesidad para la viabilidad en el mundo real.

*Molinaro, D.D., Scherpereel, K.L., Schonhaut, E.B. et al. Task-agnostic exoskeleton control via biological joint moment estimation. Nature 635, 337–344 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08157-7>*

## Los niveles de hierro limitan inesperadamente el crecimiento bacteriano en la zona crepuscular del océano

---

Se ha descubierto que el crecimiento microbiano a profundidades de 200 a 500 metros está limitado por el hierro, un micronutriente clave. Para satisfacer sus necesidades de hierro, las bacterias que habitan en la zona crepuscular fabrican sideróforos, moléculas que extraen trazas de hierro del agua de mar, según un estudio de **Li et al** (Nature 633, 823–827, 2024).

La producción primaria en la superficie del océano iluminada por el sol está regulada por el suministro de nutrientes clave, principalmente nitrato, fosfato y hierro (Fe), que necesita el fitoplancton para fijar el dióxido de carbono en biomasa. Debajo de la superficie del océano, la remineralización de la materia orgánica que se hunde regenera rápidamente los nutrientes, y se cree que el metabolismo microbiano en la “zona crepuscular” mesopelágica superior (200–500 m) está limitado por el aporte de carbono orgánico lábil. Sin embargo, pocos estudios han examinado el papel de los nutrientes en la conformación de la producción microbiana en la zona mesopelágica. Li et al estudiaron la distribución y la absorción de sideróforos, biomarcadores de la deficiencia microbiana de Fe en una sección meridional del Océano Pacífico oriental. Las concentraciones de sideróforos son altas no solo en aguas superficiales crónicamente limitadas de Fe, sino también en la zona crepuscular subyacente a los giros subtropicales del Pacífico Norte y Sur, dos ecosistemas clave para el ciclo del carbono marino. Estos hallazgos sugieren que la deficiencia bacteriana de Fe debido a la baja disponibilidad de Fe es probablemente característica de la zona crepuscular en varias cuencas oceánicas grandes, expandiendo en gran medida la región de la columna de agua marina en la que los nutrientes limitan el metabolismo microbiano, con posibles implicaciones para el almacenamiento de carbono oceánico. En la superficie del océano iluminada por el sol, conocida como zona eufótica, el fitoplancton fija el dióxido de carbono y lo convierte en materia orgánica. Este proceso, llamado productividad oceánica, está regulado por el suministro de nutrientes clave, como nitrato, fosfato y hierro. La mayor parte de la materia orgánica se remineraliza (degrada) para liberar dióxido de carbono, generalmente a los pocos días de su síntesis. Sin embargo, una fracción de la materia orgánica producida en la zona eufótica escapa a la remineralización y se hunde en el interior del océano, entregando sustratos orgánicos que alimentan el metabolismo de las redes alimentarias de las profundidades marinas.

La transferencia de materia orgánica a las profundidades oceánicas actúa como una bomba impulsada biológicamente que extrae el carbono de la atmósfera y lo almacena en las aguas profundas y los sedimentos. La fuerza de esta bomba biológica de carbono (BCP) es uno de los principales factores que determinan la cantidad de carbono que el océano puede absorber. Medir las tasas y los procesos que influyen en la BCP es difícil, porque las tasas son bajas y difíciles de medir, y los procesos principales cambian de un lugar a otro.

La distribución global del hierro y otros nutrientes biológicamente esenciales en el océano ha sido el foco de un esfuerzo colaborativo de décadas de científicos marinos que trabajan bajo el paraguas del programa internacional GEOTRACES. GEOTRACES fue diseñado para proporcionar datos de alta calidad que puedan usarse en las próximas décadas para comprender los cambios impulsados por el clima en la biogeoquímica del océano. Como parte de una expedición GEOTRACES al Océano Pacífico oriental, los autores midieron la abundancia y distribución de pequeñas moléculas llamadas sideróforos en los primeros 1000 metros de la columna de agua. Los sideróforos son sintetizados por bacterias cuando las concentraciones ambientales de hierro son lo suficientemente bajas como para limitar el crecimiento bacteriano. Las bacterias liberan los sideróforos en el agua de mar, donde forman complejos fuertes con el hierro disuelto. Luego, el complejo hierro-sideróforo es absorbido por las bacterias a través de transportadores de membrana especializados, aliviando así la limitación de hierro.

Como se esperaba, las concentraciones de sideróforos en el Pacífico oriental fueron altas en las aguas superficiales del giro subpolar (la gran corriente circular entre 42° N y 55° N) y en las áreas ecuatoriales, que son dos ecosistemas que se sabe que tienen una deficiencia crónica de hierro. Sin embargo, las concentraciones de sideróforos también fueron altas a profundidades de entre 200 m y 500 m, una región de la columna de agua que no se cree que se vea afectada por las concentraciones de nutrientes. Recolectaron agua de mar de estas profundidades y descubrieron que las bacterias en estas muestras absorbían rápidamente sideróforos que etiquetaron con el raro isótopo hierro-57. Después de eliminar el hierro-57 de los complejos sideróforo-hierro, los sideróforos se excretaron nuevamente en el agua de mar, donde pudieron formar complejos con más hierro. Estos experimentos demostraron que las bacterias que viven inmediatamente debajo de la zona eufótica (donde el flujo de materia orgánica que se hunde es mayor) tienen deficiencia de hierro y utilizan sideróforos para mejorar su absorción. La deficiencia de hierro y la absorción de hierro facilitada por sideróforos caracterizan a la comunidad bacteriana a profundidades de 200 a 500 m en gran parte del Pacífico oriental.

Li, J., Babcock-Adams, L., Boiteau, R.M. et al. *Microbial iron limitation in the ocean's twilight zone. Nature* 633, 823–827 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07905-z>

## Desarrollo dentario y evolución de los homínidos

---

El crecimiento se ralentizó en los primeros individuos Homo. Los niños humanos combinan el rápido crecimiento de un cerebro grande con un crecimiento corporal lento. Los dientes fósiles de Homo antiguos revelan que las tasas de crecimiento dental de los homínidos comenzaron a disminuir antes de que se produjera un aumento importante del tamaño del cerebro en comparación con los simios.

Los humanos se diferencian de los grandes simios, nuestros parientes vivos más cercanos, en muchos aspectos obvios. Caminamos sobre dos piernas, tenemos cerebros tres veces más grandes que los suyos y podemos crear tecnologías complejas. Junto con esas características (en particular, el agrandamiento de nuestros cerebros), también tardamos mucho más en crecer. Debido a que nuestros cuerpos crecen lentamente, hay energía disponible para sustentar el crecimiento de nuestros grandes cerebros, que crecen rápidamente durante la primera infancia. En un artículo publicado en *Nature*, **Zollikofer et al.** presentan evidencias de un análisis de los dientes de un fósil de homínido de 1.77 millones de años de antigüedad de Dmanisi, Georgia, que documenta los primeros pasos que dio nuestro género, Homo, hacia la ampliación de los períodos de crecimiento. Los homínidos de Dmanisi se sitúan en un momento entre homínidos aún más antiguos y los humanos modernos, y ocupan una posición evolutiva entre el *Homo habilis* de África y el *Homo erectus* de África y Asia, surgido más tarde. Los autores descubrieron que algunos aspectos de las tasas de crecimiento dental ya habían comenzado a disminuir en este homínido de Dmanisi, a pesar de que el tamaño del cerebro del homínido era solo modestamente mayor que el de los grandes simios.

En el esmalte dental, las líneas microscópicas llamadas líneas de período corto marcan cambios biológicos que siguen un ritmo diario (circadiano). Estas marcas se encuentran entre líneas de período largo más prominentes que se repiten a intervalos típicos de la especie en unidades de días completos. Una estrategia clave para comprender el desarrollo de los homínidos antiguos es utilizar el método de microtomografía de sincrotrón para ver estas líneas de crecimiento y estimar la edad a la que murieron los homínidos fósiles inmaduros. Hacerlo permite a los investigadores comparar los estados de desarrollo dental, esquelético y, en algunos casos, cerebral de los homínidos fósiles con los de los simios y los humanos modernos de edades equivalentes.

Utilizando esta estrategia, Zollikofer y sus colegas descubrieron que un homínido de Dmanisi que murió a la edad de  $11.4 \pm 0.6$  años había desarrollado casi por completo su dentadura completa y habría alcanzado la madurez dental alrededor de los 12-13.5 años de edad. La edad proyectada de madurez dental del homínido de Dmanisi era más parecida a la de los chimpancés (*Pan troglodytes*) que a la de los humanos, pero este no fue el único hallazgo de los investigadores. Zollikofer et al. descubrieron además que, a pesar de la similitud del homínido de Dmanisi con los chimpancés en cuanto a la edad de madurez dental, otras características del desarrollo dental del homínido de Dmanisi revelaban cambios reveladores hacia el de los humanos modernos. En el homínido de

Dmanisi, al igual que en los humanos, la formación inicial del segundo y tercer molar se retrasa. Además, la cantidad de tiempo entre la formación inicial de los molares es prolongada, más parecida a la de los humanos que a la de los chimpancés.

En esencia, la dentadura del homínido de Dmanisi maduró lentamente durante los primeros años de vida del individuo, con un brote de crecimiento dental justo después de los cinco años de edad. Los autores descubrieron que los humanos también tienen un brote de crecimiento dental, aunque ocurre más cerca de los siete años. Cabe destacar que en los chimpancés no hay tal brote de crecimiento dental. El mosaico de características de desarrollo de los dientes de Dmanisi (algunos más parecidos a los de los simios y otros más parecidos a los de los humanos) sugiere que, durante la evolución humana, no todos los aspectos del desarrollo dental se ralentizaron al mismo ritmo. Además, las tasas de crecimiento dental comenzaron a disminuir antes de un aumento importante en el tamaño del cerebro. La pregunta es, ¿por qué?

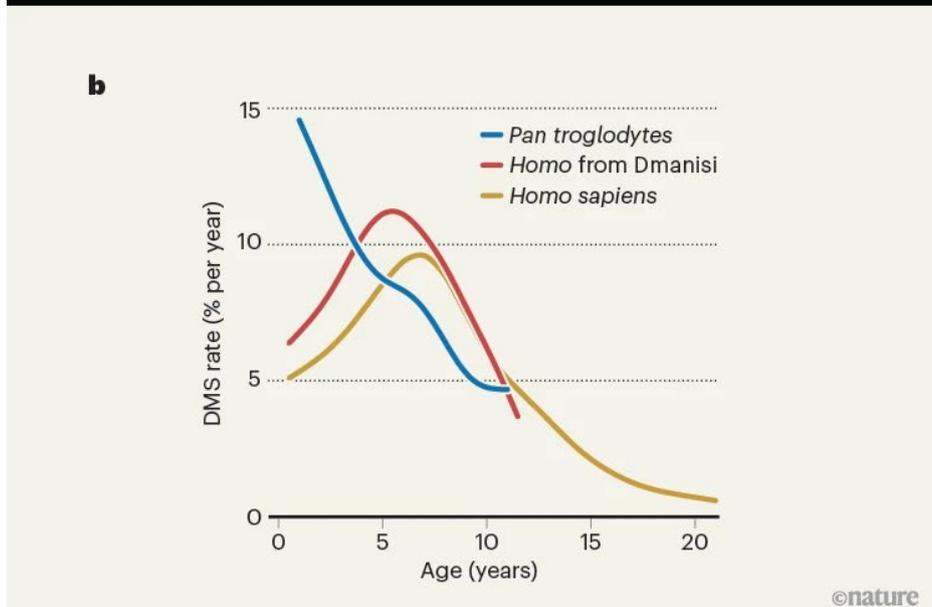
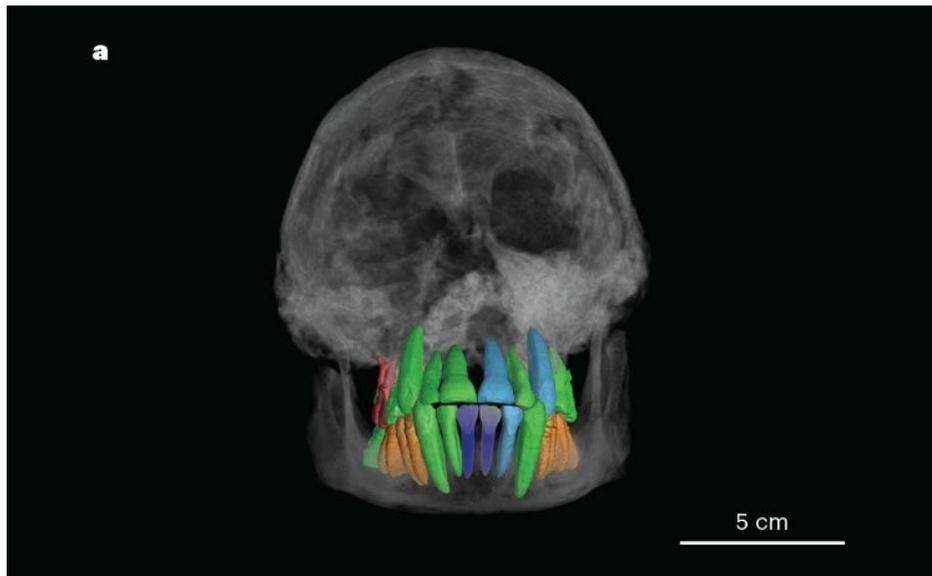
En los humanos modernos, las tasas de crecimiento corporal y dental son lentas entre los dos y los cuatro años, cuando nuestros cerebros en rápido crecimiento consumen alrededor de dos tercios de la energía en reposo del cuerpo. Por lo tanto, existe una compensación energética, porque la energía se desvía del crecimiento del cuerpo y los dientes para apoyar el crecimiento energéticamente costoso de nuestros cerebros.

Zollikofer y sus colegas se preguntan si las lentas tasas de crecimiento dental del homínido de Dmanisi en las primeras etapas del desarrollo estaban relacionadas con el tamaño de su cerebro, que no era mucho mayor que el de los chimpancés. En cambio, los autores sugieren que el uso de herramientas de piedra para ablandar los alimentos podría haber relajado la presión evolutiva para que los dientes se desarrollaran rápidamente en los primeros años de vida. Zollikofer et al. proponen además que los individuos mayores, post-reproductivos en la población de Dmanisi podrían haber ayudado a mantener una descendencia dependiente, lo que permitió un crecimiento más lento.

Aunque el desarrollo dental del homínido de Dmanisi es revelador y estimulante, es difícil generalizar a partir de un tamaño de muestra de un solo individuo. Esta no es una limitación exclusiva de este estudio: los paleoantropólogos se ven obstaculizados por un registro fósil incompleto. Además, los especímenes fósiles con dientes en desarrollo preservados son raros. Aun así, con la amplia gama de variación anatómica presente en la colección de fósiles de homínidos recuperados en Dmanisi, el grado en que los hallazgos de Zollikofer et al. representan la población de homínidos de Dmanisi que alguna vez estuvo viva es una pregunta abierta.

La opinión de Zollikofer y colegas de que la desaceleración del crecimiento dental en el homínido de Dmanisi probablemente no esté relacionada con lo que estaba sucediendo con su cerebro podría beneficiarse de una mayor investigación. El cerebro del homínido de Dmanisi era más pequeño que el cerebro de los humanos modernos, pero no sabemos qué podría significar su ligero aumento de tamaño en comparación con los simios en términos de consumo de energía, ni lo rápido que estaba creciendo su cerebro. El crecimiento rápido del cerebro presumiblemente significaría un consumo de energía elevado, como sucede en los humanos modernos. Para entender qué puede significar el retraso dental del homínido de Dmanisi en términos de compensaciones energéticas, los investigadores también tendrían que saber sobre la energía del crecimiento y desarrollo de los dientes, algo sobre lo que actualmente hay poco conocimiento.

De hecho, quedan muchos enigmas sobre la evolución de los largos períodos de crecimiento de los humanos. Los humanos destetan a sus crías de la leche materna a la alimentación sólida antes que los grandes simios, lo que prolonga el tiempo entre el destete y la independencia nutricional en comparación con los grandes simios. Esta fase de crecimiento entre el destete y la independencia nutricional es lo que los antropólogos denominan infancia, y se ha sugerido que es exclusiva de los humanos. Los esfuerzos continuos para utilizar señales químicas para determinar la edad de destete a partir de dientes fosilizados de homínidos podrían ayudarnos pronto a obtener información sobre cómo evolucionó la infancia humana.



Desarrollo dentario y evolución de los homínidos

Debbie Guatelli-Steinberg. Growing up slowed down for an early *Homo* individual. *Nature* 635, 820–822 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03547-3>

Zollikofer, C.P.E., Beyrand, V., Lordkipanidze, D. et al. Dental evidence for extended growth in early *Homo* from Dmanisi. *Nature* 635, 906–911 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08205-2>

## Un código neuronal combinatorio para la memoria motora a largo plazo

---

El repertorio de habilidades motoras se puede retener de forma estable durante largos períodos, pero el mecanismo neuronal que subyace al almacenamiento estable de la memoria sigue siendo poco conocido. Además, se desconoce cómo se mantienen las memorias motoras existentes a medida que se adquieren continuamente nuevas habilidades motoras. **Jae-Hyun Kim, Kayvon Daie y Nuo Li** rastrearon la representación neuronal de las acciones aprendidas a lo largo de una parte significativa de la vida de un ratón y demostraron que las acciones aprendidas se retienen de forma estable en combinación con el contexto, lo que protege las memorias existentes del borrado durante el nuevo aprendizaje motor. Establecieron un paradigma de aprendizaje continuo en el que los ratones aprendieron a lamer direccionalmente en diferentes contextos de tareas mientras rastreaban la actividad de la corteza motora durante seis meses utilizando imágenes de dos fotones. Dentro del mismo contexto de tarea, la actividad que impulsaba el lamido direccional era estable a lo largo del tiempo con poca desviación representacional. Al aprender nuevos contextos de tarea, surgía una nueva actividad preparatoria para impulsar las mismas acciones de lamido. El aprendizaje creaba nuevos recuerdos motores paralelos en lugar de modificar las representaciones existentes. Volver a aprender a realizar las mismas acciones en el contexto de tarea anterior reactivaba la actividad preparatoria anterior, incluso meses después. El aprendizaje continuo de nuevos contextos de tarea seguía creando nuevos patrones de actividad preparatoria. Los recuerdos específicos del contexto, como se observó en el sistema motor, pueden proporcionar una solución para el almacenamiento estable de la memoria a lo largo del aprendizaje continuo.

*Kim, JH., Daie, K. & Li, N. A combinatorial neural code for long-term motor memory. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08193-3>*

## La dinámica de la dopamina promueve las respuestas de recompensa

---

Los modos de señalización de la dopamina difieren en la cinética y los patrones espaciales de activación del receptor. La forma en que estos modos contribuyen a la función motora, la motivación y el aprendizaje ha sido debatida durante mucho tiempo. **Xintong Cai, Changliang Liu, Iku Tsutsui-Kimura, Joon-Hyuk Lee, Chong Guo, Aditi Banerjee y colegas** demostraron que la liberación de dopamina inducida por el potencial de acción es prescindible para la iniciación del movimiento, pero apoya el comportamiento orientado a la recompensa. Generaron ratones con knock out específico de la neurona dopaminérgica de la proteína organizadora del sitio de liberación RIM para interrumpir la liberación de dopamina inducida por el potencial de acción. En estos ratones, la dinámica rápida de la dopamina *in vivo* se vio fuertemente afectada, pero la dopamina basal persistió y apoyó completamente el movimiento espontáneo. Por el contrario, el agotamiento de la dopamina mediado por reserpina o el bloqueo de los receptores de dopamina interrumpió la iniciación del movimiento. El precursor de la dopamina L-DOPA revirtió la bradicinesia inducida por reserpina sin restaurar la dinámica rápida de la dopamina, un resultado que corroboró la conclusión de que estas dinámicas son prescindibles para la iniciación del movimiento. A diferencia del movimiento espontáneo, la conducta orientada a la recompensa se vio afectada en los ratones knock out de neuronas específicas de dopamina RIM. En las tareas de preferencia de lugar condicionada y discriminación de dos olores, los ratones aprendieron de manera efectiva a distinguir las señales, lo que indica que el aprendizaje basado en la recompensa persiste después de la ablación de RIM. Sin embargo, el vigor de rendimiento se redujo. Durante la asociación probabilística señal-recompensa, la dinámica de la dopamina y las respuestas condicionadas evaluadas a través del lamido anticipatorio se vieron alteradas. Estos resultados demuestran que la liberación de dopamina inducida por el potencial de acción es prescindible para la función motora y la precisión subsegunda del inicio del movimiento, pero promueve la motivación y el rendimiento durante las conductas guiadas por la recompensa.

*Cai, X., Liu, C., Tsutsui-Kimura, I. et al. Dopamine dynamics are dispensable for movement but promote reward responses. Nature 635, 406–414 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08038-z>*

## Secretos del gran tamaño del Cerebro Humano

---

Los humanos hemos desarrollado cerebros desproporcionadamente grandes en comparación con nuestros parientes primates, pero esta mejora neurológica tuvo un coste. Los científicos que exploran la compensación han descubierto características genéticas únicas que muestran cómo las células cerebrales humanas manejan el estrés de mantener en funcionamiento un cerebro grande. El trabajo podría inspirar nuevas líneas de investigación para comprender afecciones como la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia.

El estudio, que se publicó en el servidor de preimpresión bioRxiv el 15 de noviembre, se centra en las neuronas que producen el neurotransmisor dopamina, que es crucial para el movimiento, el aprendizaje y el procesamiento emocional. Al comparar miles de neuronas dopaminérgicas cultivadas en laboratorio de humanos, chimpancés, macacos y orangutanes, los investigadores descubrieron que las neuronas dopaminérgicas humanas expresan más genes que estimulan la actividad de los antioxidantes que reducen el daño que las de otros primates.

Los hallazgos son un paso hacia "la comprensión de la evolución del cerebro humano y todas las cosas potencialmente negativas y positivas que conlleva", dice **Andre Sousa**, neurocientífico de la Universidad de Wisconsin-Madison. "Es interesante e importante tratar de comprender realmente qué es específico del cerebro humano, con el potencial de desarrollar nuevas terapias o incluso evitar enfermedades por completo en el futuro".

Así como caminar erguido ha provocado problemas de rodilla y espalda, y los cambios en la estructura de la mandíbula y la dieta resultaron en problemas dentales, la rápida expansión del cerebro humano a lo largo del tiempo evolutivo ha creado desafíos para sus células, dice el coautor del estudio **Alex Pollen**, neurocientífico de la Universidad de California en San Francisco. "Planteamos la hipótesis de que podría estar ocurriendo el mismo proceso y que estas neuronas dopaminérgicas podrían representar articulaciones vulnerables".

Utilizando una herramienta de imágenes, Pollen y sus colegas demostraron que dos regiones del cerebro que demandan dopamina son considerablemente más grandes en los humanos que en los macacos. La corteza prefrontal es 18 veces más grande y el cuerpo estriado casi siete veces más grande. Sin embargo, los humanos tienen solo el doble de neuronas dopaminérgicas que sus parientes primates, dice Pollen. Por lo tanto, estas neuronas tienen que estirarse más y trabajar más duro (cada una forma más de dos millones de sinapsis) en el cerebro humano, que es más grande y complejo.

"Las neuronas dopaminérgicas son verdaderos atletas", dice Nenad Sestan, un neurocientífico del desarrollo en la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut. "Están constantemente activadas". Para entender cómo las neuronas dopaminérgicas humanas podrían haberse adaptado para hacer frente a las demandas de un cerebro grande, Pollen y sus colegas cultivaron versiones de estas células en el laboratorio. Combinaron células madre (que pueden convertirse en muchos tipos de células) de ocho humanos, siete chimpancés, tres macacos y un orangután y las hicieron crecer hasta formar estructuras en miniatura similares a cerebros llamadas organoides. Después de 30 días, estas estructuras comenzaron a producir dopamina, imitando un cerebro en desarrollo. Luego, el equipo secuenció genéticamente las neuronas dopaminérgicas para medir qué genes se activaban y cómo se controlaban. En un análisis de neuronas humanas y de chimpancés, los investigadores descubrieron que las neuronas humanas expresaban niveles más altos de genes que controlan el estrés oxidativo, un tipo de daño celular que puede ser causado por el proceso de producción de dopamina, que requiere mucha energía. Estos genes codifican enzimas que descomponen y neutralizan moléculas tóxicas, llamadas especies reactivas de oxígeno, que pueden dañar las células.

Para investigar si las neuronas dopaminérgicas humanas podrían haber desarrollado respuestas de estrés únicas, los autores aplicaron un pesticida que causa estrés oxidativo a los organoides. Descubrieron que las neuronas que se habían desarrollado a partir de células humanas aumentaban su producción de una molécula conocida como BDNF, que se reduce en personas con trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson. No observaron la misma respuesta en las neuronas de los chimpancés.

Entender estos mecanismos de protección podría ayudar al desarrollo de terapias que aumenten las defensas celulares en personas con riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson. “Algunas de estas protecciones podrían no estar presentes en todos debido a mutaciones”, dice Sousa. “Eso crea una vulnerabilidad adicional en esos individuos”.

Los organoides del estudio representan neuronas en desarrollo, equivalentes a las que están presentes en un embrión, y no capturan por completo la complejidad de las neuronas adultas. Las investigaciones futuras deberán explorar cómo se mantienen estos mecanismos de protección en neuronas maduras y envejecidas, dice Sousa, porque “las enfermedades degenerativas que afectan a estas células suelen aparecer en una edad avanzada”.

La expansión desproporcionada de las estructuras telencefálicas durante la evolución humana implicó disyuntivas que impusieron una mayor conectividad y demandas metabólicas a las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. A pesar del papel central de las neuronas dopaminérgicas en los trastornos enriquecidos en humanos, las especializaciones moleculares asociadas con las características y vulnerabilidades específicas de los humanos del sistema dopaminérgico siguen sin explorarse. **Sara Nolbrant y colegas** del *The Eli and Edythe Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research*, y del Departamento de Neurología de la *University of California*, en San Francisco, establecieron un enfoque de filogenia en una placa para examinar la evolución de la regulación genética mediante la diferenciación de grupos de células madre pluripotentes humanas, de chimpancés, orangutanes y macacos en organoides ventrales del mesencéfalo capaces de formar proyecciones de largo alcance, actividad espontánea y liberación de dopamina. Identificaron cambios en la expresión genética específicos de humanos relacionados con el transporte axonal de mitocondrias y el amortiguamiento de especies reactivas de oxígeno y mecanismos candidatos de regulación cis y trans que subyacen a la divergencia de la expresión genética. Estos hallazgos son consistentes con un modelo de neuroprotección evolucionada en respuesta a compensaciones relacionadas con la expansión cerebral y podrían contribuir al descubrimiento de objetivos terapéuticos y estrategias para el tratamiento de trastornos que involucran al sistema dopaminérgico.

Miryam Naddaf. *Nature* 635, 793-794 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03716-4>.  
Nolbrant, S. et al. *Preimpresión en bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2024.11.14.623592> (2024).

## Variación estructural en el pangenoma de la cebada silvestre y domesticada

---

Los pangenomas son colecciones de secuencias genómicas anotadas de múltiples individuos de una especie. Las variantes estructurales descubiertas por estos conjuntos de datos son un recurso importante para el análisis genético en plantas de cultivo. **Murukarthick Jayakodi, Qiongxin Lu, Hélène Pidon, M. Timothy Rabanus-Wallace, Micha Bayer, Thomas Lux, Yu Guo, Benjamin Jaegle** y un nutrido grupo de **colegas** estudiaron un pangenoma de cebada que comprende conjuntos de secuencias de lectura larga de 76 genomas silvestres y domesticados y datos de secuencias de lectura corta de 1315 genotipos. La variación de secuencias en el cultivo incluye *loci* estructuralmente complejos que son ricos en variación del número de copias de genes. Para demostrar la utilidad del pangenoma, los autores se centraron en cuatro *loci* involucrados en la resistencia a enfermedades, la arquitectura de la planta, la liberación de nutrientes y el desarrollo de tricomas. La variación alélica novedosa se encontró en un *locus* de resistencia al mildiú polvoroso y aumentos del número de copias específicos de la población en un regulador de la ramificación vegetativa. La expansión de una familia de enzimas que escinden el almidón en cebadas cerveceras de élite se relacionó con cambios en la actividad enzimática en ensayos de micromalteado. Es probable que el motivo potenciador cambie la trayectoria de desarrollo de los apéndices peludos en los granos de cebada. Estos hallazgos indican que la diversidad alélica en *loci* estructuralmente complejos puede haber ayudado a las plantas de cultivo a adaptarse a nuevos regímenes selectivos en los ecosistemas agrícolas.

Jayakodi, M., Lu, Q., Pidon, H. et al. *Structural variation in the pangenome of wild and domesticated barley*. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08187-1>

## Tomates dulces creados por CRISPR

---

Se acabaron los tomates podridos: es posible cultivar tomates más dulces editando sólo dos de los genes de la fruta. La eliminación de los genes aumentó los niveles de glucosa y fructosa de las frutas modificadas hasta en un 30% en comparación con los tomates producidos en masa, según un estudio publicado este mes en *Nature*. Mejor aún, los tomates modificados genéticamente pesan aproximadamente lo mismo que los que se venden ahora, y las plantas producen tanta fruta como las variedades actuales. Estos hallazgos no sólo podrían ayudar a mejorar los tomates en todo el mundo, sino que también son un importante paso adelante en la comprensión de cómo las frutas producen y almacenan azúcar.

Este estudio es "excelente y significativo en su campo y más allá", dice Christophe Rothan, un biólogo de frutas del Instituto Nacional de Investigación Agrícola de Francia en París, que no participó en el estudio. Plantea la "posibilidad de utilizar la gran diversidad genética existente en las especies silvestres, que se ha perdido parcialmente en las variedades domesticadas, para mejorar las variedades modernas", afirma.

Cada año se producen en todo el mundo más de 186 millones de toneladas de tomates, lo que convierte a esta fruta en uno de los cultivos hortícolas más valiosos del mundo. Al igual que otros cultivos, los tomates se han domesticado seleccionando rasgos que reflejan las preferencias humanas, como el tamaño de la fruta. Los tomates cultivados hoy en día son hasta 100 veces más grandes que sus ancestros silvestres, lo que ayuda a aumentar la cantidad de fruta que produce cada planta. Pero este gran tamaño tiene un coste: normalmente, cuanto más grande es la fruta, menor es la proporción de los azúcares responsables del clásico sabor del tomate cultivado en casa. Los tomates de supermercado, por el contrario, "saben a agua", dice el coautor del estudio Jinzhe Zhang, genetista vegetal de la Academia China de Ciencias Agrícolas en Pekín. "No tienen sabor". Para abordar este problema, Zhang y sus colegas compararon los genomas de especies de tomate cultivadas (*Solanum lycopersicum*) con sus contrapartes silvestres mucho más dulces. Encontraron el punto óptimo en dos genes, cada uno de los cuales codifica una proteína que degrada las enzimas responsables de la producción de azúcar. Utilizando la tecnología de edición genética CRISPR-Cas9, los investigadores desactivaron los dos genes y descubrieron que las plantas daban frutos mucho más dulces que los de una variedad ampliamente cultivada.

El nuevo tomate sería bien recibido no solo porque haría felices a los consumidores, sino también porque podría reducir la cantidad de tiempo, energía y dinero que se invierte en preparar otros productos como la pasta de tomate, que implica eliminar el agua de la fruta, dice Ann Powell, bioquímica vegetal jubilada que trabajó anteriormente en la Universidad de California en Davis. Los hallazgos también podrían dar frutos para otros productos: estos genes se encuentran en una variedad de especies de plantas, y los mecanismos que subyacen a la producción de azúcar en las frutas han desconcertado a los científicos durante mucho tiempo, dice Powell.

La liberación de un freno de azúcar genera tomates más dulces sin penalizar el rendimiento. En el tomate, el contenido de azúcar está altamente correlacionado con las preferencias del consumidor, y la mayoría de los consumidores prefieren frutas más dulces. Sin embargo, el contenido de azúcar de las variedades comerciales es generalmente bajo, ya que está inversamente correlacionado con el tamaño de la fruta, y los productores priorizan el rendimiento sobre la calidad del sabor. En este trabajo, **Jinzhe Zhang, Hongjun Lyu, Jie Chen, Xue Cao, Ran Du, Liang Ma, Nan Wang, Zhiguo Zhu, Jianglei Rao, Jie Wang, Kui Zhong, Yaqing Lyu, Yanling Wang, Tao Lin, Yao Zhou, Yongfeng Zhou, Guangtao Zhu, Zhangjun Fei, Harry Klee y Sanwen Huang** identificaron dos genes, la proteína quinasa dependiente de calcio 27 del tomate (*Solanum lycopersicum*) (SICDPK27; también conocida como SICPK27) y su parólogo SICDPK26, que controlan el contenido de azúcar en la fruta. Actúan como frenos de azúcar al fosforilar una sacarosa sintasa, que promueve la degradación de la sacarosa sintasa. La eliminación de SICDPK27 y SICDPK26 mediante edición genética aumentó el contenido de

glucosa y fructosa hasta en un 30%, mejorando la dulzura percibida sin afectar el peso de la fruta ni el rendimiento. Aunque hay menos semillas y más ligeras en los mutantes, presentan una germinación normal. En conjunto, estos hallazgos proporcionan información sobre los mecanismos reguladores que controlan la acumulación de azúcar en la fruta del tomate y ofrecen oportunidades para aumentar el contenido de azúcar en cultivares de frutos grandes sin sacrificar el tamaño ni el rendimiento.



Max Kozlov. *Nature* 635, 532-533 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03722-6>

Zhang, J., Lyu, H., Chen, J. et al. Releasing a sugar brake generates sweeter tomato without yield penalty. *Nature* 635, 647-656 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08186-2>

## ¿Puede Google Scholar sobrevivir a la revolución de la Inteligencia Artificial?

Google Scholar, el motor de búsqueda académica más grande y completo, cumple 20 años este mes. A lo largo de sus dos décadas, dicen algunos investigadores, la herramienta se ha convertido en una de las más importantes en la ciencia. Pero en los últimos años han surgido competidores que utilizan la inteligencia artificial (IA) para mejorar la experiencia de búsqueda, al igual que otros que permiten a los usuarios descargar sus datos.

El impacto que Google Scholar, propiedad del gigante de la web Google en Mountain View, California, ha tenido en la ciencia es notable, dice Jevin West, un científico social computacional de la Universidad de Washington en Seattle que utiliza la base de datos a diario. Pero "si alguna vez hubo un momento en el que Google Scholar podría ser derrocado como el principal motor de búsqueda, podría ser ahora, debido a algunas de estas nuevas herramientas y algunas de las innovaciones que están sucediendo en otros lugares", dice West.

Muchas de las ventajas de Google Scholar (acceso gratuito, amplitud de información y opciones de búsqueda sofisticadas) "ahora las comparten otras plataformas", dice Alberto Martín Martín, investigador de bibliometría de la Universidad de Granada en España.

Los chatbots impulsados por IA como ChatGPT y otras herramientas que utilizan grandes modelos de lenguaje se han convertido en aplicaciones de referencia para algunos científicos cuando se trata de buscar, revisar y resumir la literatura. Y algunos investigadores han cambiado Google Scholar por ellos. “Hasta hace poco, Google Scholar era mi búsqueda predeterminada”, dice Aaron Tay, bibliotecario académico de la Universidad de Gestión de Singapur. Sigue siendo el primero de su lista, pero “recientemente, comencé a usar otras herramientas de IA”. Aun así, dado el tamaño de Google Scholar y lo profundamente arraigado que está en la comunidad científica, “se necesitaría mucho para destronarlo”, agrega West.

Anurag Acharya, cofundador de Google Scholar, en Google, dice que da la bienvenida a todos los esfuerzos para hacer que la información académica sea más fácil de encontrar, comprender y desarrollar. “Cuanto más podamos hacer todos, mejor será para el avance de la ciencia”.

Google Scholar apareció en la escena de la búsqueda bibliográfica en 2004 y lo cambió todo. En ese momento, los investigadores utilizaban bibliotecas para encontrar información o buscaban artículos académicos accediendo a servicios en línea de pago como la base de datos de citas científicas Web of Science. Otro servicio de pago se lanzó el mismo mes que Google Scholar: Scopus de Elsevier, una gran base de datos de referencias y resúmenes científicos.

Google Scholar rastreaba la web en busca de trabajos académicos de todo tipo, como capítulos de libros, informes, preimpresiones y documentos web, incluidos aquellos en idiomas distintos del inglés. El objetivo era “hacer que los investigadores del mundo fueran más efectivos, ayudar a que fuera posible que todos pudieran pararse en una frontera común de la ciencia”, dice Acharya.

Los acuerdos de Google Scholar con los editores le dan un acceso inigualable al texto completo de los artículos detrás de muros de pago, no solo títulos y resúmenes, que es lo que ofrecen la mayoría de los motores de búsqueda. Google Scholar clasifica los artículos en función de su relevancia para una consulta de búsqueda (normalmente coloca los artículos más citados en la parte superior) y sugiere consultas adicionales. Su profundidad de cobertura facilita búsquedas muy específicas.

Google se negó a compartir los datos de uso del servicio, pero según el medidor de tráfico web Similarweb, Google Scholar recibe más de 100 millones de visitas al mes. La base de datos también es muy buena para indicar a la gente versiones gratuitas de un artículo, dice Martín Martín. Esto promueve el movimiento de acceso abierto, dice José Luis Ortega, bibliometrista del Instituto de Estudios Sociales Avanzados del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de España en Córdoba. Pero en otros aspectos, Google Scholar es opaco. Entre las principales preocupaciones está la falta de información sobre qué contenido, incluidas las revistas, busca y el algoritmo que utiliza para recomendar artículos. También restringe las descargas masivas de sus resultados de búsqueda, que podrían usarse para análisis bibliométricos, entre otras cosas.

Acharya afirma que Google Scholar es principalmente una herramienta de búsqueda y su principal objetivo es ayudar a los académicos a encontrar la investigación más útil.

En los últimos años han surgido competidores que ofrecen este tipo de datos bibliométricos, aunque ninguno puede superar el tamaño de Google Scholar y el acceso a artículos de texto completo tras muros de pago. Un ejemplo notable es el índice OpenAlex, que se lanzó en 2022. El año anterior, Microsoft Academic Graph, que rastreaba la web en busca de información académica, había sido discontinuado y su conjunto de datos completo fue publicado. OpenAlex se basa en esta y otras fuentes abiertas de datos académicos. Los usuarios pueden buscar el contenido que cataloga por autores, instituciones y citas y también descargar sus registros completos de forma gratuita.

La popular herramienta de investigación Semantic Scholar, lanzada en 2015, utiliza IA para crear resúmenes legibles de artículos e identifica sus citas más relevantes. Otra herramienta, Consensus, lanzada en 2022, se basa en la base de datos de Semantic Scholar para encontrar respuestas a preguntas basadas en investigaciones (West es asesor de Consensus). Una de las favoritas de Tay es Undermind, que utiliza una búsqueda basada en agentes más sofisticada, en la que una entidad autónoma escanea la literatura científica como lo haría un humano, adaptando la búsqueda en función

del contenido que encuentra. Los resultados tardan unos minutos (a diferencia de los segundos que tarda Google Scholar) en aparecer, pero Tay dice que la espera vale la pena.

Acharya dice que Google Scholar también utiliza IA para clasificar artículos, sugerir consultas de búsqueda adicionales y recomendar artículos relacionados. Y a principios de este mes, la empresa introdujo esquemas de artículos generados por IA en su lector de PDF. Acharya también dice que la herramienta de búsqueda intenta comprender la intención y el contexto detrás de una consulta. Este enfoque de búsqueda semántica se basa en modelos de lenguaje y se ha utilizado durante unos dos años.

Una cosa que Google Scholar aún no hace es incluir resúmenes generados por IA de las respuestas a una consulta buscada, similares a las que ahora se encuentran en la parte superior de una búsqueda típica de Google. Acharya dice que resumir las conclusiones de varios artículos de una manera sucinta e incluir un contexto importante es un desafío.



Nature 635, 797-798 (2024)

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03746-y>

## Google utiliza millones de teléfonos para cartografiar la ionosfera de la Tierra y mejorar el GPS

Las mediciones con precisión de nanosegundos realizadas desde dispositivos móviles podrían llenar los vacíos en los sistemas de navegación por satélite. Por primera vez, los investigadores han utilizado datos en tiempo real de unos 40 millones de teléfonos móviles para cartografiar las condiciones de la ionosfera, una región de la atmósfera superior en la que algunas de las moléculas del aire están ionizadas. Estas señales de colaboración colectiva podrían mejorar la navegación por satélite, especialmente en zonas del mundo donde los datos son escasos, como África, Sudamérica y el sur de Asia. El estudio de prueba de principio, realizado por un equipo de Google, se publicó en *Nature* el 13 de noviembre.

"Es un conjunto de datos asombroso", dice Anthea Coster, física atmosférica del Instituto Tecnológico de Massachusetts en Cambridge. "Llena mucho el mapa, en áreas en las que necesitamos desesperadamente más información".

Los datos de los teléfonos móviles podrían reducir los errores del GPS entre un 10 y un 20 por ciento en algunas zonas, y más en las regiones desatendidas, estima Ningbo Wang, físico atmosférico del Instituto de Investigación de Información Aeroespacial de la Academia China de Ciencias en Pekín. Incluso con ajustes, la interferencia de la ionosfera sigue siendo un problema, especialmente durante las tormentas solares que provocan condiciones desiguales en la ionosfera. "Los resultados presentados son realmente impresionantes".

Cuando el aire está parcialmente ionizado, los electrones que se mueven libremente ralentizan ligeramente las señales de radio que viajan a la Tierra desde el GPS y otros satélites de navegación. Esto puede afectar a la precisión de nanosegundos que utilizan los dispositivos de navegación por satélite para determinar sus ubicaciones, con posibles impactos graves en los aterrizajes de aviones y los vehículos autónomos.

Los mapas en tiempo real de la densidad de estos electrones se utilizan habitualmente para corregir las fluctuaciones en la ionosfera. Los ingenieros crean los mapas utilizando datos de estaciones receptoras terrestres, que pueden detectar los tiempos de llegada de dos frecuencias diferentes de ondas de radio recibidas del mismo satélite. Los electrones de la ionosfera ralentizan las ondas de baja frecuencia más que las de alta, en un nanosegundo aproximadamente. Esta diferencia revela la densidad de los electrones que atraviesa la onda en su camino hacia un receptor.

Sin estas correcciones, el GPS se desviaría unos 5 metros, y decenas de metros durante las tormentas solares, cuando las partículas cargadas del Sol pueden aumentar la densidad de electrones. Pero muchas regiones del mundo carecen de las estaciones receptoras terrestres que se utilizan para hacer estos mapas.

Aunque no todos los dispositivos de navegación por satélite pueden funcionar en múltiples frecuencias, los teléfonos modernos a menudo lo hacen. Anteriormente, tampoco se pensaba que los sensores de los teléfonos fueran viables para cartografiar la ionosfera, dice Brian Williams, un científico informático de Google en Mountain View, California, y coautor del estudio. Esto se debe a que los datos de los teléfonos móviles son mucho más ruidosos que los de los receptores científicos diseñados específicamente, sobre todo porque reciben señales solo de forma intermitente y porque las ondas de radio rebotan en los edificios cercanos en áreas urbanizadas.

El equipo de Google tuvo éxito en parte gracias al volumen de datos obtenidos. "Cuando se combinan en grandes cantidades, el ruido se promedia y aún se obtiene una señal clara", dice Williams. "Es como si hubiera una estación de monitoreo científico en cada ciudad donde hay teléfonos".

Cualquier persona con un teléfono Android, y que permita a Google recopilar datos de sensores para mejorar la precisión de la ubicación, era elegible para contribuir al estudio. Pero los datos se agregaron de tal manera que los dispositivos individuales no son identificables, dice la empresa. Williams dice que ya se están realizando esfuerzos para utilizar esta técnica para mejorar la precisión de la ubicación para los usuarios de Android. Pero los datos también deberían ser útiles para los estudios científicos de la atmósfera superior de la Tierra. Ya el mapa ha revelado burbujas de gas ionizado, conocido como plasma, sobre América del Sur que no se habían observado en detalle anteriormente. Para que la ciencia realmente se beneficie, Google deberá publicar los datos, dice Coster, que trabaja en la base de datos Madrigal, un recurso comunitario para datos de geoespaciadores que reúne datos de la ionosfera de miles de estaciones terrestres. Un portavoz de Google le dijo al equipo de noticias de *Nature* que los datos detrás del estudio se publicarán junto con el artículo, pero que por el momento no hay planes para proporcionar datos nuevos en tiempo real.

Los investigadores están trabajando en el uso de otros sensores de teléfonos inteligentes de otras formas. El sistema de alertas de terremotos Android de Google en 2020 mostró cómo los acelerómetros en los teléfonos de las personas podían detectar terremotos y advertir a otros que aún no habían sido afectados. Los usuarios de Apple pueden acceder a una aplicación que utiliza una tecnología similar.

Hasta ahora, los científicos han pensado en los teléfonos como usuarios finales de los servicios de navegación, dice Wang. Darle la vuelta a esto y usar las mediciones del teléfono como datos de entrada es "territorio nuevo", dice. "Este artículo marca un cambio emocionante".

La ionosfera es una capa de plasma débilmente ionizado bañada por el campo geomagnético de la Tierra que se extiende entre 50 y 1500 kilómetros por encima de la Tierra. El contenido total de electrones de la ionosfera varía en respuesta al entorno espacial de la Tierra, lo que interfiere con las señales del Sistema Global de Navegación por Satélite (GNSS), lo que resulta en una de las mayores fuentes de error para los servicios de posición, navegación y cronometraje. Las redes de estaciones GNSS terrestres de alta calidad proporcionan mapas del contenido total de electrones de la ionosfera para corregir estos errores, pero las grandes lagunas espaciotemporales en los datos de estas estaciones significan que estos mapas pueden contener errores. En este trabajo **J Smith, A Kast, A Geraschenko, YJ Morton, MP Brenner, F van Diggelen y BP Williams** demuestran que una red distribuida de sensores ruidosos (en forma de millones de teléfonos Android) puede llenar muchos de estos vacíos y duplicar la cobertura de las mediciones, proporcionando una imagen precisa de la ionosfera en áreas del mundo que carecen de infraestructura convencional. Mediante mediciones realizadas con teléfonos inteligentes, resolvieron características como burbujas de plasma sobre la India y Sudamérica, densidad aumentada por tormentas solares sobre América del Norte y una depresión ionosférica de latitudes medias sobre Europa. También demostraron que los mapas de la ionosfera resultantes pueden mejorar la precisión de la ubicación. Este trabajo demuestra el potencial de utilizar una gran red distribuida de teléfonos inteligentes como un poderoso instrumento científico para monitorizar la Tierra.

*Elizabeth Gibney. Nature 635, 536 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03725-3>*  
*Smith, J. et al. Nature 635, 365–369 (2024).*



euroespes  
health



# Enfermedades del Sistema Nervioso

# Enfermedad de Alzheimer

## En defensa del diagnóstico en fases asintomáticas (y en contra)

---

¿Se debe diagnosticar el Alzheimer con un análisis de sangre? La propuesta genera controversia. Los defensores dicen que el diagnóstico temprano es beneficioso, pero los oponentes temen que las personas que podrían no desarrollar nunca síntomas sufran sufrimiento. Ha surgido una controversia entre los investigadores sobre un intento de adoptar análisis de sangre y escáneres cerebrales para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, en lugar de la detección cognitiva que se ha utilizado durante décadas. Los defensores del cambio dicen que las nuevas pruebas de biomarcadores pueden detectar el Alzheimer en una etapa muy temprana, el mejor momento para aplicar cualquier tratamiento que se desarrolle para revertir la enfermedad. Pero los críticos dicen que, aunque el esfuerzo tiene buenas intenciones, significa que las personas pueden ser diagnosticadas con una sola prueba, incluso si no tienen síntomas de deterioro cognitivo, y es posible que nunca los desarrollen.

“Existe el riesgo de malentendidos y angustia que pueden sufrir las personas asintomáticas si les decimos que tienen Alzheimer, mientras que en la mayoría de los casos no les sucederá nada durante su vida”, afirma **Nicolas Villain**, neurólogo de la Universidad de la Sorbona en París, coautor del artículo publicado el 1 de noviembre en *JAMA Neurology* criticando los nuevos criterios de diagnóstico.

Los cerebros de las personas con Alzheimer tienen dos características clave: placas de proteínas beta-amiloide pegajosas y ovillos formados a partir de proteínas tau. La neurodegeneración relacionada con el desarrollo de estas placas y ovillos es irreversible, por lo que los investigadores han estado buscando tratamientos para administrar a personas sanas para evitar este daño por completo.

En los últimos años, las empresas han comenzado a comercializar medicamentos que ralentizan el deterioro cognitivo relacionado con el Alzheimer al eliminar la amiloide del cerebro, y los científicos han estado perfeccionando pruebas de alta precisión tanto para la proteína amiloide como para la proteína tau.

“Esta confluencia de la posibilidad de un diagnóstico preciso, disponible clínicamente y generalizado con la capacidad de hacer algo por la enfermedad es lo que nos impulsó a actualizar los criterios”, dice **Clifford Jack**, especialista en investigación clínica sobre el Alzheimer y la demencia en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, quien codirigió el esfuerzo para revisar los criterios de diagnóstico. Jack y sus colegas de un grupo de trabajo de la Asociación del Alzheimer, una organización sin fines de lucro de investigación y defensa de los derechos de los pacientes en Chicago, Illinois, publicaron sus pautas en la revista *Alzheimer's & Dementia* en junio.

Los criterios dicen que cualquier resultado anormal en un conjunto básico de pruebas basadas en biomarcadores es suficiente para diagnosticar el Alzheimer. Estas pruebas incluyen mediciones de los niveles de proteína amiloide y tau en sangre o líquido cefalorraquídeo, y una tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral, que ayuda a cuantificar las placas amiloides.

Pero Villain y sus colegas señalan en su crítica que una gran parte de las personas diagnosticadas de esta manera nunca desarrollarían ningún síntoma cognitivo: un hombre de 65 años que es positivo en el biomarcador amiloide tiene un riesgo de por vida de desarrollar demencia de Alzheimer de aproximadamente el 22%, que es solo alrededor de 1.7 veces mayor que el riesgo de una persona similar que es negativa al biomarcador amiloide.

Los críticos también argumentan que las personas que dan positivo en un solo biomarcador y no tienen deterioro cognitivo deben ser informadas de que corren el riesgo de padecer la enfermedad, pero no se les debe dar un diagnóstico oficial de Alzheimer. Una persona sin síntomas que da positivo en múltiples pruebas de biomarcadores o tiene una variante genética que se sabe que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar demencia de Alzheimer podría recibir un diagnóstico de Alzheimer "presintomático", escriben los críticos.

Jack reconoce que las pruebas de biomarcadores permiten diagnosticar la enfermedad a personas asintomáticas, pero las directrices establecen que los diagnósticos basados en la biología tienen como objetivo “ayudar en lugar de reemplazar” las evaluaciones clínicas. Y el grupo de trabajo no recomienda las pruebas de biomarcadores de Alzheimer para personas sanas, por lo que un diagnóstico positivo hipotético para alguien sin síntomas no debería suceder. Sin embargo, los nuevos criterios podrían ampliar la elegibilidad para ensayos clínicos, lo que podría ayudar a desarrollar tratamientos para personas asintomáticas, dice Jack. “La realidad es que cada persona que finalmente se vuelve demente debido al Alzheimer pasó por un período de tiempo en el que era asintomática con la enfermedad”. “La medicina necesita centrar su futuro en cómo prevenir la aparición de los síntomas, porque cuando alguien se vuelve sintomático, ya se ha producido un daño irreversible extenso”.

Pero los medicamentos para personas asintomáticas con biomarcadores positivos actualmente no existen, excepto en ensayos clínicos, dice **Andrea Bozoki**, neuróloga cognitiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, quien coescribió la crítica de *JAMA Neurology*. Esto dejaría a esas personas con la angustia mental de tener un diagnóstico de una enfermedad incurable, pero sin opciones de tratamiento.

Los nuevos medicamentos que frenan el deterioro cognitivo causado por la enfermedad están aprobados en los Estados Unidos solo para personas que ya están experimentando un deterioro cognitivo leve. A Bozoki le preocupa que los nuevos criterios impulsen a las personas sanas que temen estar en riesgo de padecer Alzheimer, o que tienen antecedentes familiares de la enfermedad, a buscar un médico que les ordene una prueba de biomarcadores. Y si son diagnosticados, se les podrían recetar los nuevos medicamentos para el Alzheimer. No se ha demostrado que sean eficaces en poblaciones asintomáticas, cuestan decenas de miles de dólares estadounidenses al año y conllevan un riesgo de hemorragia cerebral y convulsiones fatales. Esto hará que sea aún más importante para los investigadores y los médicos asegurarse de comunicar adecuadamente los riesgos y la incertidumbre a medida que las pruebas y los medicamentos para el Alzheimer estén más disponibles, dice Winston Chiong, neurólogo y especialista en ética de la Universidad de California en San Francisco, que no participó en ninguno de los grupos de trabajo.



*Max Kozlov. Should Alzheimer's be diagnosed with a blood test?*

*Nature* 635, 530-531 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03629-2>.

*Dubois, B. et al. JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3770> (2024).

*Jack, C. R. et al. Alzheimer. Dement.* <https://doi.org/10.1002/alz.13859> (2024).

# Stress y Ansiedad

## El estrés altera la memoria y provoca ansiedad

---

El estrés hace que los ratones formen grandes haces de neuronas en el cerebro que alteran la formación de la memoria, lo que les hace tener miedo de situaciones inofensivas, lo que podría ayudar a explicar por qué las personas estresadas a menudo se sienten amenazadas en entornos seguros.

Los investigadores saben desde hace mucho tiempo que el estrés o el trauma pueden hacer que las personas teman situaciones inofensivas. Por ejemplo, después de quemarse un dedo con una sartén caliente, una persona estresada puede evitar posteriormente no solo las sartenes calientes, sino también la cocina o cocinar por completo. Este tipo de miedo generalizado es común en personas con trastorno de estrés postraumático (TEPT) y trastorno de ansiedad generalizada.

Un estudio, publicado en *Cell*, describe cómo el estrés altera la formación de la memoria y, en particular, los recuerdos de eventos temibles. Los resultados podrían informar el desarrollo de terapias para personas con TEPT y ansiedad.

“Este trabajo es realmente un gran descubrimiento”, afirma Ryuichi Shigemoto, neurocientífico del Instituto de Ciencia y Tecnología de Austria, en Klosterneuburg. “Utilizaron muchos métodos y técnicas diferentes para demostrar esta larga vía”.

Los recuerdos se empaquetan en grupos de neuronas, llamados engramas, que se activan cuando se está formando un recuerdo. **Sheena Josselyn**, neurocientífica del Hospital para Niños Enfermos de Toronto, Canadá, y **sus colegas** analizaron si el estrés altera la formación de engramas y se centraron en una región del cerebro llamada amígdala, que está involucrada en la respuesta al estrés y a las emociones. El estudio implicó un elaborado experimento de tres pasos en ratones. Primero, pusieron a algunos ratones adultos en un estado de estrés inyectándoles la hormona del estrés corticosterona o sujetándolos en un pequeño tubo durante 30 minutos, lo que aumentó sus niveles de corticosterona. Luego colocaron a los ratones, algunos estresados y otros no, en una cámara y reprodujeron un sonido de tono medio durante 30 segundos, un evento neutro. Después de un descanso, los ratones volvieron a la cámara y experimentaron un silbido agudo durante 30 segundos, que terminó con una descarga eléctrica de 2 segundos en la pata, para imitar un evento aterrador. Para probar cómo los ratones habían almacenado los recuerdos de estas experiencias, los investigadores pusieron a los ratones en un nuevo entorno y tocaron los dos tonos, observando cómo respondían. Los ratones no estresados se congelaron principalmente cuando escucharon el silbido agudo, mientras que los ratones estresados se congelaron en respuesta a ambos sonidos, lo que sugiere que no podían distinguir entre los eventos neutrales y aterradores.

Los investigadores utilizaron varias técnicas para visualizar la actividad neuronal en los roedores. Descubrieron que, durante la formación de la memoria, los ratones no estresados formaron pequeños engramas en respuesta al silbido y a la descarga eléctrica en la pata, y estos solo se reactivaron cuando se expusieron al silbido. Pero los ratones estresados formaron engramas más grandes, que se reactivaron cuando se expusieron a ambos sonidos.

Experimentos posteriores descubrieron la cadena de eventos en el cerebro que creó el engrama más grande en los ratones estresados. En condiciones normales, neuronas específicas de la amígdala bloquean la actividad neuronal mediante la liberación de mensajeros químicos conocidos como ácido gamma-aminobutírico (GABA). Esto garantiza que se cree un pequeño engrama en respuesta a un recuerdo negativo. Pero bajo estrés, las neuronas excitadoras bombean al cerebro un neurotransmisor conocido como endocannabinoide, que se une a los receptores de glucocorticoides de esas neuronas inhibitoras y les impide liberar GABA, lo que da lugar a engramas más grandes.

El equipo pudo revertir los efectos del estrés en la formación de la memoria con dos fármacos, uno de los cuales está aprobado para interrumpir el embarazo temprano, la mifepristona. Los fármacos bloquean los receptores de glucocorticoides o la producción de endocannabinoides, y los ratones

estresados recordaron los recuerdos de la misma manera que lo hicieron los ratones no estresados. Pero los investigadores advierten que los medicamentos tienen efectos secundarios más allá del cerebro y sólo funcionan si se administran en el momento en que se forma el recuerdo, por lo que es poco probable que sean útiles en las personas.

Josselyn y sus colegas están tratando de investigar si los engramas pueden alterarse después de que se haya formado un recuerdo, o si existen otras formas de mitigar los efectos del estrés en la memoria.

El estrés induce la sobregeneralización de la memoria aversiva, un sello distintivo de muchos trastornos psiquiátricos. Los recuerdos están codificados por un conjunto disperso de neuronas activas durante un evento (un conjunto de engramas). **Sylvie L. Lesuis y colegas** del *Program in Neurosciences & Mental Health, Hospital for Sick Children*, de Toronto, Canada, y del *Cellular and Computational Neuroscience, Swammerdam Institute for Life Science, Amsterdam Neuroscience, University of Amsterdam*, en Países Bajos, examinaron los procesos moleculares y de circuitos que median la sobregeneralización de la memoria de amenazas inducida por el estrés en ratones. El estrés, actuando a través de la corticosterona, aumentó la densidad de conjuntos de engramas que respaldan una memoria de amenazas en la amígdala lateral, y este conjunto de engramas se reactivó tanto por señales de recuperación específicas como no específicas (memoria de amenazas generalizada). Además, identificaron un papel crítico para los endocannabinoides, que actúan de forma retrógrada sobre las interneuronas de la amígdala lateral positivas a la parvalbúmina (PV+) en la formación de un engrama menos disperso y la generalización de la memoria inducida por el estrés. Los antagonistas de los receptores de glucocorticoides, los inhibidores de la síntesis de endocannabinoides, el aumento de la actividad neuronal PV+ y la supresión de los receptores de cannabinoides en las neuronas PV+ de la amígdala lateral restauraron la especificidad de la memoria de amenazas y un engrama disperso en ratones estresados. Estos hallazgos ofrecen información sobre las alteraciones de la memoria inducidas por el estrés, lo que ofrece posibles vías terapéuticas para los trastornos relacionados con el estrés.

*Smriti Mallapaty. Nature, Nov 2024. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03724-4>*

*Lesuis et al., 2025, Cell 188, 1–20.*

## Trastornos Cerebrovasculares

### Embolización de la arteria meníngea media adyuvante para el hematoma subdural

---

Los hematomas subdurales subagudos y crónicos son comunes y recurren con frecuencia después de la evacuación quirúrgica. El efecto de la embolización de la arteria meníngea media adyuvante sobre el riesgo de reoperación sigue sin estar claro.

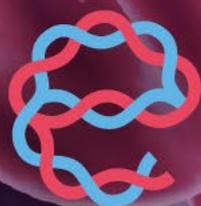
En un ensayo prospectivo, multicéntrico, intervencionista y de diseño adaptativo, **Jason M. Davies et al** asignaron aleatoriamente a pacientes con hematoma subdural subagudo o crónico sintomático con una indicación de evacuación quirúrgica para que se sometieran a una embolización de la arteria meníngea media más cirugía (grupo de tratamiento) o a cirugía sola (grupo de control). El criterio de valoración principal fue la recurrencia o progresión del hematoma que condujo a una nueva cirugía dentro de los 90 días posteriores al tratamiento de referencia. El criterio de valoración secundario clínico fue el deterioro de la función neurológica a los 90 días, que se evaluó con la escala de Rankin modificada en un análisis de no inferioridad (margen de diferencia de riesgo, 15 puntos porcentuales).

Se asignó aleatoriamente a un total de 197 pacientes al grupo de tratamiento y a 203 al grupo de control. La cirugía se realizó antes de la aleatorización en 136 de 400 pacientes (34.0%). La recurrencia o progresión del hematoma que condujo a una nueva cirugía se produjo en 8 pacientes (4.1%) del grupo de tratamiento, en comparación con 23 pacientes (11.3%) del grupo de control (riesgo relativo,

0.36; intervalo de confianza del 95% [IC], 0.11 a 0.80; P = 0.008). El deterioro funcional se produjo en el 11.9% de los pacientes del grupo de tratamiento y en el 9.8% de los del grupo de control (diferencia de riesgo, 2.1 puntos porcentuales; IC del 95%, -4.8 a 8.9). La mortalidad a los 90 días fue del 5.1% en el grupo de tratamiento y del 3.0% en el grupo de control. A los 30 días, se habían producido eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de embolización en 4 pacientes (2.0%) del grupo de tratamiento, incluido un accidente cerebrovascular incapacitante en 2 pacientes; no se habían producido eventos adicionales a los 180 días.

Entre los pacientes con hematoma subdural subagudo o crónico sintomático con indicación de evacuación quirúrgica, la embolización de la arteria meníngea media más cirugía se asoció con un menor riesgo de recurrencia o progresión del hematoma que condujera a una nueva operación que la cirugía sola. Se necesitan más estudios para evaluar la seguridad de la embolización de la arteria meníngea media en el tratamiento del hematoma subdural. (Financiado por Medtronic; número EMBOLISE ClinicalTrials.gov, NCT04402632.)

*Jason M. Davies et al. Adjunctive Middle Meningeal Artery Embolization for Subdural Hematoma. New Engl J Med. November 20, 2024, N Engl J Med 2024;391:1890-1900. DOI: [10.1056/NEJMoa2313472](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313472)*



euroespes  
health



# Cáncer

## Algunos científicos cuestionan que tú te trates tu propio cáncer de mama con viroterapia oncolítica intratumoral

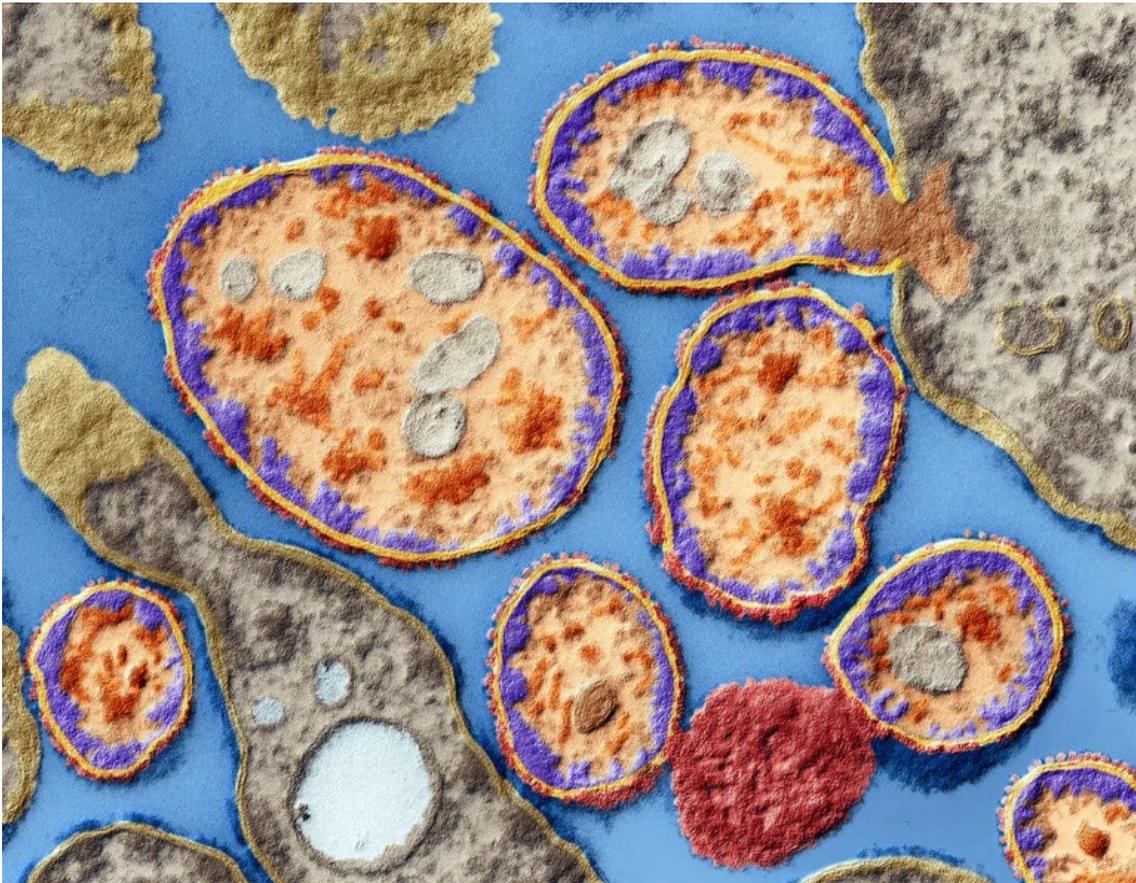
---

Una científica croata trató su propio cáncer de mama con virus que cultivó en el laboratorio. La viróloga Beata Halassy dice que el autotratamiento funcionó y fue una experiencia positiva, pero los investigadores advierten que no es algo que otras personas deban intentar, según comenta Zoe Corbyn en la revista *Nature* del 8 de noviembre.

La viroterapia oncolítica intratumoral puede ser prometedora como un medio para reducir la masa tumoral y reducir su estadio en la etapa inicial, como preparación para una cirugía exitosa. Dubravko Forčić y la propia autora, junto con colegas del *Centre for Research and Knowledge Transfer in Biotechnology*, de la Universidad de Zagreb, en Croacia, describen el caso único de la viróloga autoexperimental de 50 años con cáncer de mama invasivo muscular con recidiva local, que pudo proceder a una resección tumoral simple y no invasiva después de recibir múltiples inyecciones intratumorales de preparaciones virales, que primero incluyeron una cepa de vacuna contra el sarampión de Edmonston-Zagreb (MeV) y luego una cepa del virus de la estomatitis vesicular de Indiana (VSV), ambas preparadas en su propio laboratorio. La terapia viral intratumoral fue bien tolerada. Los estudios de imágenes frecuentes y las observaciones clínicas regulares que documentan el tamaño, la consistencia y la movilidad del tumor inyectado demuestran que tanto las partes del protocolo que contienen MeV como VSV contribuyeron a la respuesta favorable general. Dos meses después del inicio de las inyecciones de virus, el tumor encogido ya no invadía la piel ni el músculo subyacente y se extirpó quirúrgicamente. El tumor extirpado mostró una fuerte infiltración linfocítica, con un aumento de células B CD20 positivas, células T CD8 positivas y macrófagos. Se detectó la expresión de PD-L1 en contraste con el fenotipo PD-L1 negativo basal. La paciente completó un año de terapia adyuvante con trastuzumab y se mantiene bien y sin recurrencia 45 meses después de la cirugía. Aunque es un caso aislado, alienta la consideración de la viroterapia oncolítica como una modalidad de tratamiento neoadyuvante.

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más diagnosticado y la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en mujeres en todo el mundo. Las estrategias terapéuticas incluyen la extirpación quirúrgica del tumor, terapias oncológicas sistémicas con intención curativa en contextos neoadyuvantes y adyuvantes y un panel de medidas terapéuticas de apoyo y paliativas en la enfermedad avanzada. Estas terapias abarcan quimioterapia, radioterapia, terapia endocrina (para cánceres que expresan receptores de hormonas sexuales femeninas), terapia dirigida (predominantemente en casos de cáncer de mama HER2-positivo) y más recientemente inmunoterapia, todas con diversos grados de toxicidad, algunas de las cuales pueden incluso poner en peligro la vida. La búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas de igual o mayor eficacia y menor toxicidad está altamente justificada para todos los subtipos de cáncer de mama, en particular aquellos que no son susceptibles a la terapia dirigida o endocrina como los cánceres de mama triple negativos.

Aunque las primeras observaciones importantes de que algunas infecciones virales contribuyen a la reducción de los tumores se remontan a casi 100 años, el desarrollo sistemático y enfocado de la viroterapia oncolítica (OVT) en los últimos 40 años ha dado como resultado la reciente aceptación del primer producto de OVT en la práctica clínica. Actualmente, existen varios productos dirigidos al cáncer de mama en desarrollo clínico. A pesar de la plétora de datos preclínicos optimistas, la traducción al uso clínico obviamente enfrenta desafíos, ya que los resultados de los estudios clínicos a menudo están significativamente por debajo de lo esperado y no repiten el éxito preclínico. Los estudios clínicos para cada OVT, al igual que para cualquier tratamiento novedoso contra el cáncer, siempre comienzan en un grupo de pacientes con enfermedad metastásica que ya han pasado muchas rondas de quimioterapia, radioterapia y/o inmunoterapia y que, por lo tanto, a menudo tienen un sistema inmunológico y un estado de salud general comprometidos. Recientemente, el desarrollo de OVT se ha dirigido también hacia su uso como terapia neoadyuvante antes de la cirugía en pacientes con cáncer en etapa temprana, y se han iniciado varios ensayos clínicos, algunos de los cuales también están dirigidos al cáncer de mama.



Los virus como el del sarampión (fotos) pueden utilizarse para atacar las células cancerosas. Crédito: Eye Of Science/Science Photo Library

Dubravko Forčić, Karmen Mršić, Melita Perić-Balja, Tihana Kurtović, Snježana Ramić, Tajana Silovski, Ivo Pedišić, Ivan Milas, Beata Halassy. *An Unconventional Case Study of Neoadjuvant Oncolytic Virotherapy for Recurrent Breast Cancer*. *Vaccines* 2024, 12(9), 958; <https://doi.org/10.3390/vaccines12090958>.

## Los inhibidores de AKT y EZH2 matan células de cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es el subtipo de cáncer de mama más agresivo y tiene la tasa más alta de recurrencia. El estándar de atención predominante para el cáncer de mama triple negativo avanzado es la quimioterapia sistémica con o sin inmunoterapia; sin embargo, las respuestas suelen ser de corta duración. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar tratamientos más efectivos. Los componentes de la vía PI3K representan objetivos terapéuticos plausibles; más del 70% de los TNBC tienen alteraciones en PIK3CA, AKT1 o PTEN. Sin embargo, a diferencia de los tumores con receptores hormonales positivos, aún no está claro si la enfermedad triple negativa responderá a los inhibidores de la vía PI3K7. **Amy E. Schade, Naiara Perurena, Yoona Yang, Carrie L. Rodriguez, Anjana Krishnan, Alycia Gardner, Patrick Loi, Yilin Xu y colegas** describen una prometedora combinación terapéutica basada en inhibidores de AKT para el TNBC. Específicamente, demuestran que los inhibidores de AKT actúan en sinergia con agentes que suprimen la histona metiltransferasa EZH2 y promueven una regresión tumoral robusta en múltiples modelos de TNBC *in vivo*. Los inhibidores de AKT y EZH2 ejercen estos efectos al impulsar cooperativamente a las células TNBC de tipo basal a un estado más diferenciado, de tipo luminal, que no puede ser inducido de manera efectiva por ninguno de los agentes por separado. Una vez que las TNBC se diferencian, estos agentes las matan secuestrando señales de involución de la glándula mamaria. Los autores desarrollaron un clasificador que se puede utilizar para predecir la sensibilidad. En conjunto, estos hallazgos identifican una estrategia terapéutica prometedora para este tipo de tumor altamente agresivo e ilustran cómo

las enzimas epigenéticas desreguladas pueden aislar a los tumores de las vulnerabilidades oncogénicas. Estos estudios también revelan cómo las vías de muerte celular específicas de los tejidos del desarrollo pueden ser aprovechadas para obtener beneficios terapéuticos.

Schade, A.E., Perurena, N., Yang, Y. et al. *AKT and EZH2 inhibitors kill TNBCs by hijacking mechanisms of involution. Nature* 635, 755–763 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08031-6>

## Proteómica funcional en cáncer de páncreas

---

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) tiene un microambiente tumoral (TME) atípico y altamente estromal que contribuye profundamente a su mal pronóstico. **Peiwu Huang, Weina Gao, Changying Fu, Min Wang, Yunguang Li y colegas** del *State Key Laboratory of Medical Proteomics y del Shenzhen Key Laboratory of Functional Proteomics, Department of Chemistry and Research Center for Chemical Biology and Omics Analysis, School of Science and Guangming Advanced Research Institute, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, China*, para comprender mejor la señalización intercelular entre el cáncer y las células del estroma directamente en los tumores PDAC, desarrollaron una estrategia proteómica multidimensional llamada TMEPro. Aplicaron TMEPro para perfilar el proteoma glucosilado secretado y de membrana plasmática de 100 muestras de tejido pancreático humano en gran profundidad, definir los orígenes del tipo celular e identificar la posible comunicación cruzada paracrina, especialmente la mediada a través de la fosforilación de tirosina. Se investigó la dinámica temporal durante la progresión del tumor pancreático en un modelo de ratón PDAC modificado genéticamente. Funcionalmente, revelaron una señalización recíproca entre las células del estroma y las células cancerosas mediada por el eje de señalización PDGFR–PTPN11–FOS del estroma. Además, examinaron el mecanismo genérico de desprendimiento de proteínas de membrana plasmática en tumores PDAC y mostraron que el desprendimiento mediado por metaloproteasas de matriz del ectodominio de la tirosina quinasa del receptor AXL proporciona una dimensión adicional de regulación de la señalización intercelular en el TME PDAC. Es importante destacar que el nivel de AXL desprendido tiene una correlación potencial con la metástasis de los ganglios linfáticos, y la inhibición del desprendimiento de AXL y su actividad quinasa mostraron un efecto sinérgico sustancial en la inhibición del crecimiento de células cancerosas.

Huang, P., Gao, W., Fu, C. et al. *Clinical functional proteomics of intercellular signalling in pancreatic cancer. Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08225-y>

## Modelos básicos para la detección rápida de la infiltración del glioma

---

Un desafío crítico en el tratamiento del glioma es detectar la infiltración tumoral durante la cirugía para lograr una resección máxima segura. Desafortunadamente, en la mayoría de los pacientes con glioma después de la cirugía se encuentra un tumor residual resecable de manera segura, lo que causa una recurrencia temprana y una disminución de la supervivencia. **Akhil Kondepudi, Melike Pekmezci, Xinhai Hou, Katie Scotford, Cheng Jiang, Akshay Rao, Edward S. Harake y colegas** presentaron FastGlioma, un modelo visual de base para la detección rápida (<10 s) y precisa de la infiltración del glioma en tejido quirúrgico fresco, sin procesar. FastGlioma fue entrenado previamente utilizando autosupervisión a gran escala (alrededor de 4 millones de imágenes) en microscopía óptica rápida sin etiquetas, y ajustado para generar una puntuación normalizada que indica el grado de infiltración tumoral dentro de imágenes ópticas de portaobjetos completos. En una cohorte de prueba prospectiva, multicéntrica e internacional de pacientes con glioma difuso (n = 220), FastGlioma pudo detectar y cuantificar el grado de infiltración tumoral con un área promedio bajo la curva característica operativa del receptor de  $92.1 \pm 0.9\%$ . FastGlioma superó a los complementos guiados por imágenes y guiados por fluorescencia para detectar la infiltración tumoral durante la cirugía por un amplio margen en un estudio prospectivo de comparación directa (n = 129). El rendimiento de FastGlioma se mantuvo alto en diversos grupos demográficos de pacientes, centros médicos y subtipos moleculares de glioma difuso según lo definido por la Organización Mundial de la Salud. FastGlioma muestra una generalización sin disparos a otros diagnósticos de tumores cerebrales en adultos y niños, lo que

demuestra el potencial de este modelo base para usarse como un complemento de propósito general para guiar las cirugías de tumores cerebrales. Estos hallazgos representan el potencial transformador de los modelos médicos base para desbloquear el papel de la inteligencia artificial en la atención de pacientes con cáncer.

Kondepudi, A., Pekmezci, M., Hou, X. et al. *Foundation models for fast, label-free detection of glioma infiltration. Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08169-3>

## Una molécula (Gliocidina) que penetra en el cerebro podría ofrecer una vía para tratar el glioblastoma

---

La gliocidina puede actuar sobre los tumores cerebrales al interrumpir la producción de nucleótidos necesarios para el crecimiento celular. La inusual capacidad de la molécula para atravesar la barrera hematoencefálica sugiere una vía prometedora para desarrollar terapias.

Uno de los tumores cerebrales más agresivos en adultos es el glioblastoma. Las tasas de supervivencia son bajas a pesar de los avances logrados en el tratamiento. Las terapias actuales, que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia con el fármaco temozolomida, no pueden mejorar los tiempos de supervivencia debido a la naturaleza invasiva del glioblastoma, la diversidad genética de estos tumores y los problemas que surgen de la resistencia al tratamiento. Además, la barrera hematoencefálica complica la administración de medicamentos, actuando como un obstáculo que restringe el acceso a los agentes terapéuticos que se dirigen a los tumores glioblastoma. En un artículo publicado en *Nature*, **Chen et al.** informan de la identificación de una pequeña molécula llamada gliocidina, que tiene un potencial terapéutico prometedor contra el glioblastoma a través de su innovadora acción dirigida al metabolismo tumoral.

La gliocidina se identificó después de probar más de 200 000 compuestos con el objetivo de descubrir terapias únicas para el cáncer que no dependan de inhibidores convencionales de factores que actúan en la división celular. La gliocidina se destacó porque inhibió el crecimiento de células de glioblastoma de ratón sin afectar a las células normales de ratón analizadas (células de fibroblastos embrionarios), lo que destaca el potencial de la gliocidina para dirigirse selectivamente a las células tumorales. Este compuesto actúa reduciendo la síntesis de nucleótidos de guanina, un proceso que es esencial para la producción de ADN y ARN en células de glioblastoma. Una reducción en la disponibilidad de guanina conduce al estrés de replicación y a la muerte celular.

Aunque la gliocidina puede inhibir la enzima IMPDH2, que tiene un papel clave en la síntesis de nucleótidos de guanina, no suprimió directamente la actividad de IMPDH2 cuando se probó *in vitro*, lo que sugiere que actúa a través de un mecanismo complejo. La gliocidina es un "profármaco", una molécula que necesita ser activada. La activación en este caso se produce a través de la vía que produce la molécula nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en una forma llamada NAD<sup>+</sup>. Después de ser procesada secuencialmente por las enzimas NAMPT y NMNAT1, la gliocidina se convierte en su forma activa, gliocidina-adenina dinucleótido (GAD<sup>+</sup>). El análisis de criomicroscopía electrónica realizado por Chen y sus colegas revela que GAD<sup>+</sup> se une al dominio de IMPDH2 que se une a NAD<sup>+</sup>, lo que obstruye eficazmente la actividad de IMPDH2. El aumento de la expresión de NMNAT1 aumentó la sensibilidad de las células de glioblastoma a la gliocidina, lo que sugiere que la evaluación de los niveles de expresión de NMNAT1 podría ofrecer una forma de identificar a las personas que podrían beneficiarse de esta terapia.

Fundamentalmente, a pesar del papel esencial que tiene NAD<sup>+</sup> en numerosos procesos celulares, GAD<sup>+</sup> muestra una selectividad notable: no interfiere con otras enzimas clave que se unen a NAD<sup>+</sup> o versiones modificadas de NAD<sup>+</sup> (NADP<sup>+</sup>), como G6PD o DHFR. Esta especificidad probablemente minimizaría los efectos fuera del objetivo y sugiere que la gliocidina podría tener un perfil de toxicidad menor que el de las terapias convencionales.

Un desafío clave en el tratamiento del glioblastoma es la administración de medicamentos a través de la barrera hematoencefálica. Chen y sus colegas demostraron que la gliocidina puede atravesar esta

barrera, acumulándose en el cerebro con una distribución mínima en los tejidos periféricos fuera del cerebro de los ratones. Esta penetración selectiva permite que la gliocidina ataque eficazmente los tumores cerebrales, al tiempo que limita la toxicidad en otras partes del cuerpo. Los ratones tratados con gliocidina tuvieron un crecimiento tumoral reducido y mejores tiempos de supervivencia en comparación con los ratones que no recibieron gliocidina, y el tratamiento no tuvo efectos secundarios notables, lo que resalta su promesa terapéutica.

El mecanismo único de la gliocidina también abre la posibilidad de una terapia combinada, particularmente con temozolomida. Como agente que daña el ADN, la temozolomida también regula positivamente la expresión de NMNAT1, lo que aumentaría la conversión de gliocidina a su forma activa. Este círculo virtuoso condujo a una mayor supresión tumoral y tiempos de supervivencia más prolongados en los modelos animales probados por Chen y colegas, en comparación con aquellos que recibieron uno de los tratamientos por separado. El análisis de secuenciación de ARN de células individuales confirmó que la terapia combinada redujo todos los tipos principales de población celular del glioblastoma, incluidas las células madre del glioma, que a menudo se asocian con la resistencia al tratamiento y la recurrencia tumoral. Por lo tanto, el nivel de expresión de NMNAT1 en los tumores podría predecir si el tratamiento con gliocidina sería eficaz, lo que permitiría una estrategia de tratamiento dirigida para mejorar los resultados clínicos.

A pesar de la promesa de la gliocidina, quedan varias preguntas. Aunque un derivado de la gliocidina (ribosido de gliocidina) puede ser transportado por la proteína SLC29A1, la proteína transportadora exacta que permite la entrada de la gliocidina en las células aún no se ha identificado. La comprensión de este mecanismo de transporte podría ayudar a optimizar la entrega de la gliocidina a las células diana y ayudar a anticipar los mecanismos de resistencia que podrían surgir con el uso prolongado de la gliocidina. Además, aunque la gliocidina demuestra una actividad específica contra las células de glioblastoma, la base molecular de esta selectividad no se entiende completamente.

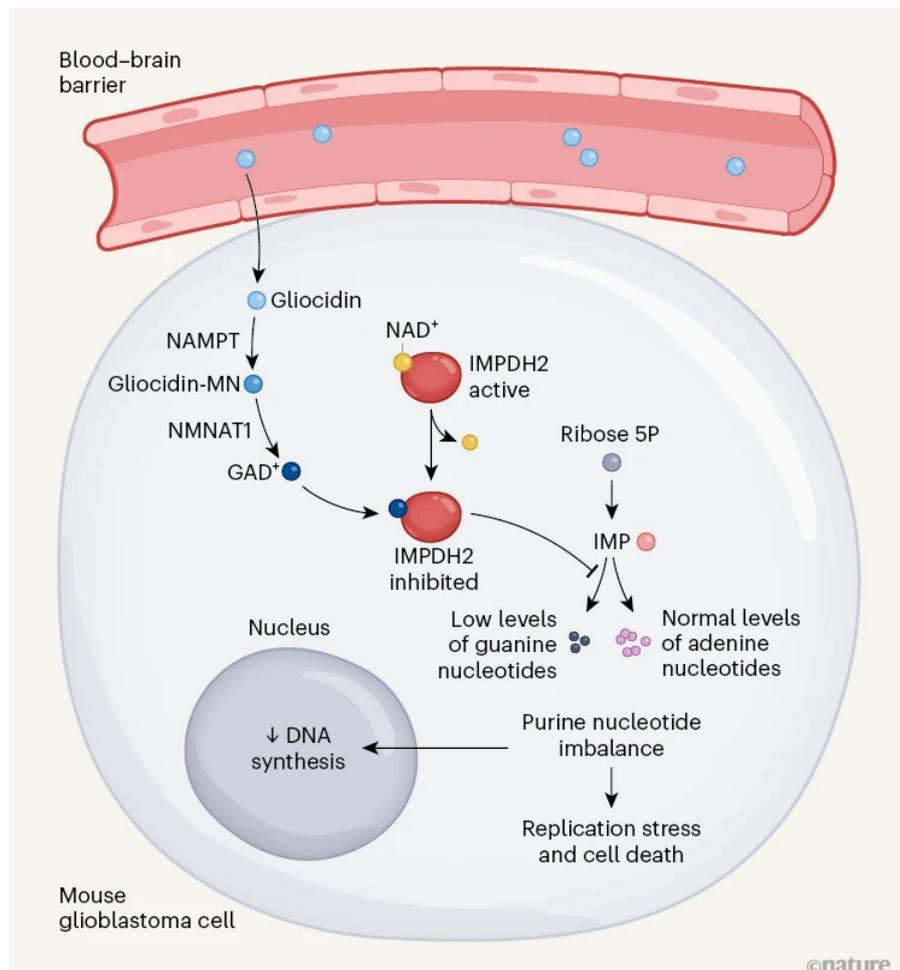
Estudios futuros deberían evaluar si los efectos antitumorales de la gliocidina se extienden más allá del glioblastoma a otros tipos de tumores cerebrales. Su posible eficacia para tumores con señalización activa del regulador de crecimiento celular mTORC1, como se observa para el glioblastoma, sugiere aplicaciones más amplias, especialmente en combinación con la inhibición de mTORC1. La co-dirección de mTORC1 e IMPDH2 podría mejorar los resultados terapéuticos. Estudios previos han demostrado que esta doble inhibición puede amplificar los efectos supresores de tumores.

Existe cierta incertidumbre sobre si la gliocidina pudiera tener efectos inmunosupresores. Aunque los inhibidores convencionales de IMPDH2 se utilizan a menudo como inmunosupresores, los estudios en animales sugieren que la gliocidina no tiene este efecto, posiblemente debido a una absorción o activación limitada en las células inmunes. Se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y explorar la compatibilidad de la gliocidina con terapias de refuerzo inmunológico en estudios con animales.

La gliocidina es una terapia emocionante e innovadora que se probará para el glioblastoma. Su modo de acción único la convierte en una candidata convincente para una mayor investigación clínica. Aunque el desempeño de la gliocidina en estudios con animales es notable, su mecanismo de transporte, selectividad para IMPDH2, posibles efectos inmunosupresores y efectividad en el tratamiento de otros tipos de cáncer necesitan más investigación. Abordar estas cuestiones será crucial para liberar todo el potencial de la gliocidina. Si la gliocidina sigue demostrando ser prometedora en el tratamiento del glioblastoma, podría suponer un avance largamente esperado en el tratamiento de este cáncer tan complicado.

El glioblastoma es incurable y necesita urgentemente mejores tratamientos. La gliocidina destruye las células del glioblastoma sin afectar a las células replicativas no tumorales. La actividad de la gliocidina se dirige a una vulnerabilidad de la síntesis de purina *de novo* en el glioblastoma a través de la inhibición indirecta de la inosina monofosfato deshidrogenasa 2 (IMPDH2). El bloqueo de la IMPDH2 reduce los niveles intracelulares de nucleótidos de guanina, lo que provoca un desequilibrio de nucleótidos, estrés de replicación y muerte de las células tumorales. La gliocidina es un profármaco que se anaboliza en su metabolito tumoricida, gliocidina-adenina dinucleótido (GAD), por la enzima

nicotinamida nucleótido adenililtransferasa 1 (NMNAT1) de la vía de recuperación de NAD<sup>+</sup>. La estructura de la GAD en la criomicroscopía electrónica junto con la IMPDH2 demuestra su entrada, deformación y bloqueo del bolsillo de NAD<sup>+</sup>. *In vivo*, la gliocidina penetra la barrera hematoencefálica y prolonga la supervivencia de ratones con glioblastoma ortotópico. El agente alquilante de ADN temozolomida induce la expresión de Nmnat1, lo que provoca la muerte sinérgica de células tumorales y un beneficio adicional en la supervivencia en modelos de xenoinjerto ortotópico derivado de pacientes. Este estudio revela la gliocidina como un profármaco con el potencial de mejorar la supervivencia de los pacientes con glioblastoma.



Las moléculas de gliocidina se dirigen a los tumores cerebrales de glioblastoma. Chen et al informan de pruebas en ratones de que la pequeña molécula gliocidina puede atravesar eficazmente la barrera hematoencefálica y explotar una vulnerabilidad metabólica de los tumores de glioblastoma. En las células de glioblastoma, la gliocidina entra en la vía de recuperación de NAD<sup>+</sup> y se convierte inicialmente en mononucleótido de gliocidina (gliocidina-MN) por la enzima NAMPT. Luego, la gliocidina-MN se procesa en su forma activa, gliocidina-adenina dinucleótido (GAD<sup>+</sup>) por la enzima NMNAT1. GAD<sup>+</sup> actúa como un imitador de la molécula NAD<sup>+</sup> y, por lo tanto, puede unirse a la enzima IMPDH2 e inhibirla selectivamente, que tiene un papel crucial en la síntesis de nucleótidos de guanina. Los nucleótidos de guanina y adenina se forman a partir de una vía que utiliza ribosa 5-fosfato (ribosa 5P) e inosina monofosfato (IMP) para producir estos nucleótidos de purina. La inhibición de IMPDH2 por GAD<sup>+</sup> agota la guanina necesaria para la síntesis de ADN y ARN. Esto conduce a un desequilibrio en la producción de nucleótidos de purina, ya que se produce menos guanina que adenina, lo que provoca el estrés de replicación del ADN que, en última instancia, impulsa la muerte de las células de glioblastoma.

Mushtaq A. Nengroo & Issam Ben-Sahra. *Nature*, 20 Nov, 2024.

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03556-2>

Chen, YJ., Iyer, S.V., Hsieh, D.C.C. et al. *Gliocidin is a nicotinamide-mimetic prodrug that targets glioblastoma*. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08224-z>

## Células T GD2-CAR intravenosas e intracraneales para gliomas difusos de línea media H3K27M<sup>+</sup>

---

Gliomas difusos de la línea media con mutación H3K27M (DMG) expresan altos niveles del disialogangliósido GD2. Las células T modificadas con receptores de antígenos quiméricos dirigidas a GD2 (GD2-CART) erradicaron los DMG en modelos preclínicos. El Grupo A del ensayo de fase I n.º NCT04196413 administró una dosis intravenosa (IV) de GD2-CART autólogo a pacientes con DMG pontina (DIPG) o espinal (sDMG) mutante H3K27M en dos niveles de dosis (DL1, 1 × 10<sup>6</sup> kg<sup>-1</sup>; DL2, 3 × 10<sup>6</sup> kg<sup>-1</sup>) después de la quimioterapia linfodeplecionante. Los pacientes con beneficio clínico o de imagen fueron elegibles para infusiones intracraneales intracerebroventriculares (ICV) posteriores (10–30 × 10<sup>6</sup> GD2-CART). Los objetivos primarios fueron la viabilidad de fabricación, la tolerabilidad y la identificación de la dosis intravenosa máxima tolerada. Los objetivos secundarios incluyeron evaluaciones preliminares del beneficio. Se inscribieron trece pacientes, de los cuales 11 recibieron GD2-CART IV en el estudio (n = 3 DL1 (3 DIPG); n = 8 DL2 (6 DIPG, 2 sDMG)). La fabricación de GD2-CART fue exitosa para todos los pacientes. No se realizaron estudios de dosis. Se produjeron toxicidades limitantes en DL1, pero tres pacientes experimentaron un síndrome de liberación de citocinas limitante de la dosis en DL2, lo que estableció que DL1 era la dosis intravenosa máxima tolerada. Nueve pacientes recibieron infusiones intravenosas, sin toxicidades limitantes de la dosis. Todos los pacientes presentaron neurotoxicidad asociada a la inflamación tumoral, que se trató de forma segura con un seguimiento y cuidados intensivos. Cuatro pacientes demostraron importantes reducciones volumétricas del tumor (52, 54, 91 y 100 %), y otros tres pacientes mostraron reducciones menores. Un paciente mostró una respuesta completa. El estudio se ha llevado a cabo durante más de 30 meses. Nueve pacientes demostraron un beneficio neurológico, medido mediante una puntuación de mejoría clínica dirigida por el protocolo. La terapia IV secuencial, seguida de terapia CART con GD2 con ICV, indujo regresiones tumorales y mejoras neurológicas en pacientes con DIPG y aquellos con sDMG.

Monje, M., Mahdi, J., Majzner, R. et al. *Intravenous and intracranial GD2-CAR T cells for H3K27M<sup>+</sup> diffuse midline gliomas*. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08171-9>

## Vectores probióticos de administración de neoantígenos para inmunoterapia de precisión contra el cáncer

---

Se han diseñado sistemas microbianos de forma sintética para desplegar cargas terapéuticas *in vivo*. Con la evidencia emergente de que las bacterias se dirigen naturalmente a los tumores y modulan la inmunidad antitumoral, una aplicación prometedora es el desarrollo de vectores bacterianos como vacunas de precisión contra el cáncer. **Andrew Redenti, Jongwon Im, Benjamin Redenti, Fangda Li, Mathieu Rouanne, Zeren Sheng y colegas** diseñaron el probiótico *Escherichia coli* Nissle 1917 como plataforma de vacunación antitumoral optimizada para mejorar la producción y la administración citosólica de matrices de péptidos que contienen neoepítomos, con una mayor susceptibilidad a la depuración sanguínea y la fagocitosis. Estas características mejoran tanto la seguridad como la inmunogenicidad, logrando un sistema que impulsa una inmunidad anticancerígena potente y específica mediada por células T que controla o elimina eficazmente el crecimiento tumoral y extiende la supervivencia en tumores sólidos primarios y metastásicos murinos avanzados. Demostraron que la respuesta inmunitaria antitumoral provocada implica el reclutamiento y la activación de células dendríticas, la preparación y activación extensivas de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> específicas de neoantígeno, la activación más amplia de células T y asesinas naturales, y una reducción de las poblaciones de células T y B reguladoras y mieloides inmunosupresoras que se infiltran en el tumor. En conjunto, este trabajo aprovecha las ventajas de los medicamentos vivos para ofrecer conjuntos de epítomos derivados de neoantígenos específicos de tumores dentro del contexto óptimo para inducir una inmunidad antitumoral sistémica específica, eficaz y duradera.

Redenti, A., Im, J., Redenti, B. et al. *Probiotic neoantigen delivery vectors for precision cancer immunotherapy*. *Nature* 635, 453–461 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08033-4>

## Durvalumab perioperatorio con quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga operable

---

La quimioterapia neoadyuvante seguida de cistectomía radical es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de vejiga invasivo de músculo que pueden recibir cisplatino. Agregar inmunoterapia perioperatoria puede mejorar los resultados.

En un ensayo de fase 3, abierto y aleatorizado, **Thomas Powles, James W.F. Catto, Matthew D. Galsky, Hikmat Al-Ahmadie y otros** asignaron, en una proporción de 1:1, a pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo que cumplían los requisitos para recibir cisplatino para recibir durvalumab neoadyuvante más gemcitabina-cisplatino cada 3 semanas durante cuatro ciclos, seguido de cistectomía radical y durvalumab adyuvante cada 4 semanas durante ocho ciclos (grupo durvalumab), o para recibir gemcitabina-cisplatino neoadyuvante seguido de cistectomía radical sola (grupo de comparación). La supervivencia libre de eventos fue uno de los dos puntos finales primarios. La supervivencia general fue el punto final secundario clave.

En total, 533 pacientes fueron asignados al grupo durvalumab y 530 al grupo de comparación. La supervivencia libre de eventos estimada a los 24 meses fue del 67.8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 63.6 a 71.7) en el grupo de durvalumab y del 59.8% (IC del 95%, 55.4 a 64.0) en el grupo de comparación (cociente de riesgos para progresión, recurrencia, no someterse a cistectomía radical o muerte por cualquier causa, 0.68; IC del 95%, 0.56 a 0.82;  $P < 0.001$  mediante prueba de log-rank estratificado). La supervivencia global estimada a los 24 meses fue del 82.2% (IC del 95%, 78.7 a 85.2) en el grupo de durvalumab y del 75.2 % (IC del 95%, 71.3 a 78.8) en el grupo de comparación (cociente de riesgo de muerte, 0.75; IC del 95%, 0.59 a 0.93;  $P = 0.01$  mediante prueba de log-rank estratificada). Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 en gravedad en el 40.6% de los pacientes del grupo de durvalumab y en el 40.9% de los del grupo de comparación; se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a la muerte en el 0.6% de cada grupo. Se realizó cistectomía radical en el 88.0% de los pacientes del grupo de durvalumab y en el 83.2% de los del grupo de comparación.

El tratamiento perioperatorio con durvalumab más quimioterapia neoadyuvante produjo mejoras significativas en la supervivencia libre de eventos y la supervivencia general en comparación con la quimioterapia neoadyuvante sola. (Financiado por AstraZeneca; número NIAGARA ClinicalTrials.gov, NCT03732677; número EudraCT, 2018-001811-59).

*Thomas Powles et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med 2024;391:1773-1786. DOI: 10.1056/NEJMoa2408154*

## Quimiorradioterapia preoperatoria para el cáncer gástrico resecable

---

En los países occidentales, el estándar actual de atención para el cáncer gástrico resecable es la quimioterapia perioperatoria. Se ha considerado la quimiorradioterapia preoperatoria, pero los datos son limitados con respecto a este tratamiento en comparación con la quimioterapia perioperatoria sola.

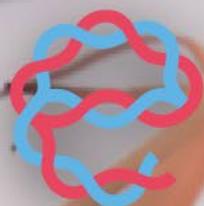
**Trevor Leong, B. Mark Smithers, Michael Michael, Karin Haustermans, Rebecca Wong, y otros**, del Grupo de Ensayos Gastrointestinales de Australasia, el Centro de Ensayos Clínicos del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica, el Grupo de Oncología Radioterapéutica Trans-Tasman, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Grupo Canadiense de Ensayos Oncológicos, realizaron un ensayo internacional de fase 3 en el que los pacientes con adenocarcinoma resecable del estómago o la unión gastroesofágica fueron asignados aleatoriamente para recibir quimiorradioterapia preoperatoria más quimioterapia perioperatoria o quimioterapia perioperatoria sola (control). En ambos grupos, los pacientes recibieron epirubicina, cisplatino y fluorouracilo o fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel antes y después de la cirugía. El grupo de quimiorradioterapia preoperatoria también recibió quimiorradioterapia (45 Gy en 25

fracciones de radiación, más infusión de fluorouracilo). El criterio de valoración principal fue la supervivencia global, y los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión, la respuesta patológica completa, los efectos tóxicos y la calidad de vida.

Un total de 574 pacientes se sometieron a aleatorización en 70 sitios en Australasia, Canadá y Europa: 286 al grupo de quimiorradioterapia preoperatoria y 288 al grupo de quimioterapia perioperatoria. Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de quimiorradioterapia preoperatoria que en el grupo de quimioterapia perioperatoria tuvo una respuesta patológica completa (17% frente a 8%) y una mayor reducción del estadio tumoral después de la resección. En una mediana de seguimiento de 67 meses, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión. La supervivencia global media fue de 46 meses con quimiorradioterapia preoperatoria y de 49 meses con quimioterapia perioperatoria (riesgo relativo de muerte, 1.05; intervalo de confianza del 95%, 0.83 a 1.31), y la supervivencia libre de progresión media fue de 31 meses y 32 meses, respectivamente. Los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento fueron similares en los dos grupos.

La adición de quimiorradioterapia preoperatoria a la quimioterapia perioperatoria no mejoró la supervivencia global en comparación con la quimioterapia perioperatoria sola entre los pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica resecable. (Financiado por el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica y otros; número TOPGEAR ClinicalTrials.gov, NCT01924819.)

*Trevor Leong et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. N Engl J Med 2024;391:1810-1821. DOI: 10.1056/NEJMoa2405195*



euroespes  
health

# Enfermedades Cardiovasculares

## Tirzepatida para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad

La obesidad aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. La tirzepatida, un agonista de acción prolongada de los receptores del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa y del péptido similar al glucagón-1, causa una pérdida de peso considerable, pero faltan datos con respecto a sus efectos sobre los resultados cardiovasculares.

En un ensayo internacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, **Milton Packer y colaboradores** asignaron aleatoriamente, en una proporción de 1:1, a 731 pacientes con insuficiencia cardíaca, una fracción de eyección de al menos el 50% y un índice de masa corporal (el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) de al menos 30 para recibir tirzepatida (hasta 15 mg por vía subcutánea una vez por semana) o placebo durante al menos 52 semanas. Los dos criterios de valoración principales fueron una combinación de muerte adjudicada por causas cardiovasculares o un evento de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (evaluada en un análisis del tiempo hasta el primer evento) y el cambio desde el inicio hasta las 52 semanas en la puntuación de resumen clínico del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS; las puntuaciones varían de 0 a 100, con puntuaciones más altas indicando una mejor calidad de vida).

Un total de 364 pacientes fueron asignados al grupo de tirzepatida y 367 al grupo placebo; la duración media del seguimiento fue de 104 semanas. La muerte adjudicada por causas cardiovasculares o un evento de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrió en 36 pacientes (9.9%) en el grupo de tirzepatida y en 56 pacientes (15.3%) en el grupo placebo (cociente de riesgos, 0.62; intervalo de confianza del 95% [IC], 0.41 a 0.95;  $P = 0.026$ ). Se produjeron eventos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en 29 pacientes (8.0%) en el grupo de tirzepatida y en 52 pacientes (14.2%) en el grupo placebo (cociente de riesgos, 0.54; IC del 95%, 0.34 a 0.85), y se produjo muerte adjudicada por causas cardiovasculares en 8 pacientes (2.2%) y 5 pacientes (1.4%), respectivamente (cociente de riesgos, 1.58; IC del 95%, 0.52 a 4.83). A las 52 semanas, el cambio medio ( $\pm$ DE) en el KCCQ-CSS fue de  $19.5 \pm 1.2$  en el grupo de tirzepatida en comparación con  $12.7 \pm 1.3$  en el grupo placebo (diferencia entre grupos, 6.9; IC del 95%, 3.3 a 10.6;  $P < 0.001$ ). Se produjeron eventos adversos (principalmente gastrointestinales) que llevaron a la interrupción del tratamiento con el fármaco del ensayo en 23 pacientes (6.3%) del grupo de tirzepatida y en 5 pacientes (1.4%) del grupo placebo.

El tratamiento con tirzepatida produjo un menor riesgo de muerte por causas cardiovasculares o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que el placebo y mejoró el estado de salud en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad. (Financiado por Eli Lilly; número de SUMMIT ClinicalTrials.gov, NCT04847557.)

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada también tienen obesidad, y la adiposidad visceral contribuye a la evolución y progresión de la insuficiencia cardíaca. Un aumento en la masa de adipocitos induce un estado de inflamación sistémica, que puede ser transducido al miocardio a través de la transformación proinflamatoria del tejido adiposo epicárdico. El riesgo de insuficiencia cardíaca (especialmente con fracción de eyección preservada) aumenta a medida que aumenta el índice de masa corporal (IMC), y las intervenciones para bajar de peso (p. ej., cirugía de bypass gástrico y tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 [GLP-1]) mejoran la inflamación sistémica, disminuyen el volumen adiposo epicárdico, reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca incidente y alivian los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida con fracción de eyección preservada.

Dos ensayos que evaluaron el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad demostró que el agonismo del receptor GLP-1 no solo podría reducir los síntomas, sino que también podría reducir el riesgo de resultados adversos importantes de la insuficiencia cardíaca. Los dos ensayos observaron una reducción del 8 al 9% en el peso corporal, una mejora en el estado de salud y la tolerancia al ejercicio, y una posible disminución del riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el efecto sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca se observó en análisis exploratorios con un seguimiento de solo 52 semanas.

La tirzepatida es un agonista de acción prolongada del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y de los receptores GLP-1 que produce una pérdida de peso del 12 al 21% en pacientes con obesidad; sin embargo, se necesitan datos sobre sus efectos en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

*Milton Packer et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. New Engl J Med, November 16, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027*

## Comunicación entre células inmunitarias y fibroblastos en la insuficiencia cardíaca

---

La inflamación y la fibrosis tisular coexisten y están causalmente vinculadas a disfunción orgánica. Sin embargo, los mecanismos moleculares que impulsan la comunicación entre células inmunitarias y fibroblastos en la enfermedad cardíaca humana siguen sin explorarse y en la actualidad no hay tratamientos aprobados que se dirijan directamente a la fibrosis cardíaca. **Junedh M. Amrute, Xin Luo, Vinay Penna, Steven Yang, Tracy Yamawaki, Sikander Hayat, Andrea Bredemeyer y colegas** realizaron la expresión génica unicelular multiómica, el mapeo de epítomos y el perfil de accesibilidad de la cromatina en 45 corazones humanos de donantes sanos, con infarto agudo y con insuficiencia crónica. Identificaron una trayectoria de fibroblastos asociada a la enfermedad que divergía en poblaciones distintas que recordaban a los miofibroblastos y matrifibroblastos, estos últimos expresando proteína activadora de fibroblastos (FAP) y periostina (POSTN). El rastreo del linaje genético de fibroblastos FAP<sup>+</sup> *in vivo* mostró que contribuyen al linaje POSTN pero no al linaje de miofibroblastos. Evaluaron la aplicabilidad de sistemas experimentales para modelar fibroblastos cardíacos y demostraron que tres modelos de ratón *in vivo* diferentes de lesión cardíaca fueron superiores en comparación con el corazón humano cultivado y los fibroblastos dérmicos en la recapitulación del fenotipo de la enfermedad humana. El análisis de ligando-receptor y la transcriptómica espacial predijeron que las interacciones entre los macrófagos y fibroblastos con receptor de quimiocina C-C tipo 2 (CCR2) mediadas por la señalización de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) impulsaron la aparición de fibroblastos FAP/POSTN dentro de nichos definidos espacialmente. *In vivo*, eliminaron el receptor IL-1 en fibroblastos y el ligando IL-1 $\beta$  en monocitos y macrófagos CCR2<sup>+</sup>, e inhibieron la señalización IL-1 $\beta$  utilizando un anticuerpo monoclonal, y mostraron fibroblastos FAP/POSTN reducidos, fibrosis miocárdica disminuida y función cardíaca mejorada. Estos hallazgos resaltan el potencial terapéutico más amplio de dirigirse a la inflamación para tratar la fibrosis tisular y preservar la función orgánica.

Amrute, J.M., Luo, X., Penna, V. et al. Targeting immune–fibroblast cell communication in heart failure. *Nature* 635, 423–433 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08008-5>.

## La remodelación de la cromatina impulsa la comunicación entre las células inmunitarias y los fibroblastos en la insuficiencia cardíaca

---

La inflamación crónica y la fibrosis tisular son respuestas comunes que empeoran la salud de los órganos. Los fibroblastos funcionan de manera diferente, pero los mecanismos moleculares que rigen su interacción son poco conocidos. En los órganos enfermos, los cambios en la expresión genética inducidos por el estrés alimentan transiciones de estado celular mal adaptativas y la interacción patológica entre compartimentos celulares. Aunque la activación crónica de los fibroblastos empeora la disfunción en los pulmones, el hígado y los riñones, y el corazón, y exacerba muchos cánceres, los mecanismos de detección del estrés que inician la activación transcripcional de los fibroblastos son poco conocidos. **Michael Alexanian, Arun Padmanabhan, Tomohiro Nishino, Joshua G. Travers, Lin Ye, Angelo Pelonero, Clara Youngna Lee y colegas** demostraron que la eliminación condicional del coactivador transcripcional Brd4 en macrófagos Cx3cr1<sup>+</sup> infiltrados mejora la insuficiencia cardíaca en ratones y reduce significativamente la activación de fibroblastos. El análisis de la accesibilidad de la cromatina de células individuales y la ocupación de BRD4 *in vivo* en células Cx3cr1<sup>+</sup> identificó un gran potenciador proximal a la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ , codificada por Il1b), y una serie de deleciones basadas en CRISPR revelaron el elemento regulador preciso dependiente del estrés, que controla la expresión de Il1b. La IL-1 $\beta$  secretada activó un potenciador dependiente de RELA (también conocido como p65) de fibroblastos cerca del factor de transcripción MEOX1, lo que resultó en una respuesta profibrótica en fibroblastos cardíacos humanos. *In vivo*, la neutralización de IL-1 $\beta$  mediada por anticuerpos mejoró la función cardíaca y la fibrosis tisular en insuficiencia cardíaca. La inhibición sistémica de IL-1 $\beta$  o la eliminación dirigida de Il1b en células Cx3cr1<sup>+</sup> impidió la expresión de Meox1 inducida por estrés y la activación de fibroblastos. La elucidación de la comunicación cruzada dependiente de BRD4 entre un subconjunto específico de células inmunitarias y fibroblastos a través de IL-1 $\beta$  revela cómo la inflamación impulsa estados de células profibróticas y apoya estrategias que modulan este proceso en enfermedades cardíacas y otros trastornos inflamatorios crónicos que presentan remodelación tisular.

Alexanian, M., Padmanabhan, A., Nishino, T. et al. Chromatin remodelling drives immune cell–fibroblast communication in heart failure. *Nature* 635, 434–443 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08085-6>

# Reparación transcatóter *versus* cirugía de la válvula mitral para insuficiencia mitral secundaria

---

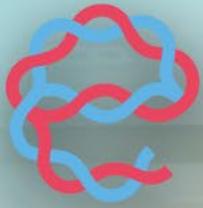
Las recomendaciones actuales de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca y insuficiencia mitral secundaria incluyen la reparación transcatóter de borde a borde y la cirugía de la válvula mitral. Faltan datos de ensayos aleatorizados que comparen estas terapias en esta población de pacientes.

En un ensayo de no inferioridad realizado en Alemania por **Stephan Baldus et al**, los pacientes con insuficiencia cardíaca y insuficiencia mitral secundaria que continuaron teniendo síntomas a pesar del tratamiento médico indicado por las pautas fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 1:1, para someterse a una reparación transcatóter de borde a borde (grupo de intervención) o una reparación o reemplazo quirúrgico de la válvula mitral (grupo de cirugía). El criterio principal de valoración de eficacia fue una combinación de muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca, reintervención de la válvula mitral, implantación de un dispositivo de asistencia o accidente cerebrovascular en el plazo de 1 año después del procedimiento. El criterio principal de valoración de seguridad fue una combinación de eventos adversos importantes en los 30 días posteriores al procedimiento.

Se aleatorizó a un total de 210 pacientes. La edad media ( $\pm$ DE) de los pacientes fue de  $70.5 \pm 7.9$  años, el 39.9% eran mujeres y la fracción de eyección media del ventrículo izquierdo fue del  $43.0 \pm 11.7\%$ . En el plazo de 1 año, se produjo al menos uno de los componentes del criterio de valoración principal de eficacia en 16 de los 96 pacientes con datos disponibles (16.7%) del grupo de intervención y en 20 de los 89 con datos disponibles (22.5%) del grupo de cirugía (diferencia media estimada, -6 puntos porcentuales; intervalo de confianza [IC] del 95%, -17 a 6;  $P < 0.001$  para no inferioridad). Se produjo un evento del criterio de valoración principal de seguridad en 15 de los 101 pacientes con datos disponibles (14.9%) del grupo de intervención y en 51 de los 93 pacientes con datos disponibles (54.8%) del grupo de cirugía (diferencia media estimada, -40 puntos porcentuales; IC del 95%, -51 a -27;  $P < 0.001$ ).

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y regurgitación mitral secundaria, la reparación transcatóter de borde a borde no fue inferior a la cirugía de la válvula mitral con respecto a una combinación de muerte, rehospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, reintervención o implantación de un dispositivo de asistencia en el ventrículo izquierdo al cabo de un año. (Financiado por Abbott Vascular; número de ClinicalTrials.gov de MATTERHORN, NCT02371512).

*Stephan Baldus et al. Transcatheter Repair versus Mitral-Valve Surgery for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2024;391:1787-1798. DOI: [10.1056/NEJMoa2408739](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2408739)*



euroesper  
health

# Enfermedades Metabólicas

## Agonistas de Neuroquinina A para perder peso, comer menos y tener mayor gasto energético

---

El descubrimiento de una vía que controla el apetito y la quema de calorías ha llevado al desarrollo de un fármaco que modula ambos al actuar sobre un receptor, lo que ofrece una estrategia prometedora para la pérdida de peso y la mejora de la salud metabólica.

Para **Carlos G. Ardanaz** y **Sophie M. Steculorum** el peso corporal está determinado por el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía. Aunque la ingesta de energía es únicamente el resultado de los alimentos que comemos, el gasto de energía es una combinación de varios factores, incluida la actividad física y la tasa metabólica basal necesaria para mantener las funciones fisiológicas vitales. La mayoría de los fármacos que se utilizan actualmente para tratar la obesidad tienen como objetivo reducir el apetito y aumentar el gasto de energía basal al mismo tiempo para crear un déficit de calorías. En los últimos años, los enfoques de tratamiento de la obesidad han intervenido con éxito en ambos lados de la ecuación del equilibrio energético al actuar simultáneamente sobre diferentes receptores, pero los intentos de actuar sobre un solo receptor con un fármaco han fracasado hasta ahora. En un artículo publicado en *Nature*, **Sass et al** revelan un receptor único como una diana terapéutica pionera que no solo suprime el apetito sino que también mejora el gasto energético en modelos animales.

Al analizar datos genéticos humanos, los autores descubrieron una sorprendente correlación entre los niveles de hemoglobina unida a la glucosa (una medida de la glucosa en sangre y un indicador clínico de la diabetes tipo 2) y las variaciones en el gen que codifica el receptor de neuroquinina 2 (NK2R). El NK2R se expresa en todo el cuerpo, pero es conocido por su papel en el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal. Para evaluar el potencial de dirigirse al NK2R para el tratamiento de la obesidad, los investigadores administraron primero el ligando natural del NK2R, la neuroquinina A, a ratones obesos. Esto provocó una pérdida de peso sustancial a través de una menor ingesta de alimentos y, sorprendentemente, un mayor gasto energético.

Basándose en este trabajo de prueba de concepto que describe el papel dual del NK2R como regulador del apetito y del gasto energético, los autores diseñaron un activador (agonista) mejorado del NK2R con dos características clave: una vida media más larga en el cuerpo para que el activador permanezca en la sangre durante más tiempo y solo se necesite una dosis por día (o potencialmente por semana), y una mayor selectividad por el NK2R para evitar que se una a otros receptores y sortear los efectos no deseados. Cuando se administró a ratones obesos, una dosis única de este agonista de acción prolongada específico del NK2R aumentó fuertemente el gasto energético y disminuyó la ingesta de alimentos, lo que provocó una pérdida de peso sustancial. La administración diaria repetida redujo aún más la masa grasa, lo que resultó en una pérdida de peso del 10 al 15%, acorde con los medicamentos establecidos para la obesidad, como la **semaglutida** (comercializada como Ozempic y Wegovy), que se dirige al receptor de la hormona reguladora del apetito GLP-14. Este descubrimiento sobre el papel central del NK2R en la regulación del equilibrio energético tiene un potencial transformador para la terapia de la obesidad.

Para salvar la brecha translacional entre la investigación preclínica y las aplicaciones humanas, los autores probaron a continuación la eficacia de su fármaco candidato en macacos rhesus obesos y diabéticos (*Macaca mulatta*). En consonancia con la pérdida de peso observada en los roedores, el tratamiento redujo la ingesta de alimentos y el peso corporal en estos primates. Aunque no se midió el gasto energético, la pérdida de peso desencadenada por el agonismo del NK2R en primates obesos enfatiza su potencial translacional.

El fármaco también contrarresta varias afecciones médicas secundarias asociadas con trastornos metabólicos. Tanto en roedores como en ratones, el agonismo del NK2R mitigó en gran medida la hiperglucemia y la resistencia a la hormona insulina, las principales características de la diabetes tipo 2. De manera similar, el tratamiento redujo los niveles elevados de lípidos como el colesterol y los triglicéridos en la sangre, una afección que se asocia con la obesidad.

Estos hallazgos podrían allanar el camino para nuevas estrategias largamente esperadas para terapias metabólicas, pero también tienen limitaciones. El fármaco provocó solo una pérdida de peso de alrededor del 4% en primates después de 8 semanas de tratamiento, lo que es notablemente menos que lo logrado con la última generación de medicamentos contra la obesidad. Sin embargo, la activación del NK2R podría resultar prometedora como parte de un medicamento que se dirige a múltiples vías. Un ejemplo exitoso de esta estrategia es la **tirzepatida** comercializada recientemente (vendida como Mounjaro), que se dirige a los receptores tanto de GLP-1 como de otra hormona intestinal llamada GIP, y dio como resultado que los participantes en ensayos clínicos perdieran alrededor del 20% del peso corporal.

Los fármacos contra la obesidad que se utilizan en la práctica clínica suelen tener efectos secundarios no deseados para el sistema gastrointestinal. El agonista NK2R de Sass y sus colegas podría no estar exento de este problema. Dado el papel del NK2R en la motilidad intestinal, los informes de heces blandas tanto en ratones como en macacos con la dosis más alta darán lugar a más investigaciones. Aunque los autores no informaron vómitos ni náuseas en primates, se observó que el fármaco activaba el área postrema, el centro del vómito del cerebro. Esto también justifica más estudios.

¿Cómo podría la activación del NK2R mejorar la salud metabólica? Los autores compararon los resultados de la administración del fármaco al cerebro (central) con los de la administración al cuerpo entero (periférico). Descubrieron que la reducción de la conducta alimentaria se produce a nivel central, mientras que el aumento del gasto energético se produce a nivel periférico. Ambas vías condujeron a la pérdida de peso, pero solo la administración periférica del fármaco redujo los niveles de glucosa en sangre, lo que plantea interrogantes sobre los mecanismos específicos de cada órgano y célula que subyacen a sus efectos terapéuticos.

Los receptores de la familia NK2R, incluido el NK2R, están implicados en la regulación del estado de ánimo y el estrés. Tal vez no sea de sorprender que Sass y sus colegas observaran la activación de regiones cerebrales asociadas con estos procesos. La realización de estudios conductuales exhaustivos debería resolver si las mejoras metabólicas observadas están acompañadas de efectos psicológicos adversos. En cualquier caso, los efectos beneficiosos del fármaco en la periferia sugieren que la focalización del NK2R periférico, pero no del NK2R en el sistema nervioso central, podría ser una estrategia eficaz para tratar enfermedades metabólicas.

El descubrimiento de un agonista dirigido a un solo receptor que frena el apetito, estimula el gasto de energía y contrarresta los trastornos metabólicos podría tener implicaciones considerables para la salud humana. Dado que el gasto de energía basal disminuye notablemente a medida que el individuo envejece, y esta disminución es particularmente prominente después de la pérdida de peso, debido a la pérdida de masa magra, encontrar tratamientos a largo plazo y duraderos para la obesidad es un desafío. Fundamentalmente, los medicamentos dirigidos al NK2R podrían ayudar a tratar al subconjunto de personas con obesidad cuya ingesta de alimentos es baja pero que también tienen una tasa metabólica baja. Aprovechar los beneficios duales de esta opción terapéutica, suponiendo que se puedan lograr mejoras metabólicas de forma segura, debería abrir nuevas vías para el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2.

*Carlos G. Ardanaz & Sophie M. Steculorum. Two for one: candidate obesity drug boosts energy use and curbs calorie intake. Nature 635, 823-825 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03548-2>*

*Sass, F., Ma, T., Ekberg, J.H. et al. NK2R control of energy expenditure and feeding to treat metabolic diseases. Nature 635, 987-1000 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08207-0>*

## Memoria de las Células Obesas

---

Las células grasas tienen una "memoria" de la obesidad, lo que indica por qué es difícil mantener el peso. Los cambios duraderos en el epigenoma de las células están relacionados con una disminución de su función. Incluso después de una pérdida de peso drástica, las células grasas del cuerpo tienen la "memoria" de la obesidad, según muestra una investigación, un hallazgo que podría ayudar a explicar por qué puede ser difícil mantenerse en forma después de un programa de pérdida de peso.

Esta memoria surge porque la experiencia de la obesidad conduce a cambios en el epigenoma, un conjunto de etiquetas químicas que se pueden agregar o quitar del ADN y las proteínas de las células que ayudan a aumentar o disminuir la actividad genética. En el caso de las células grasas, el cambio en la actividad genética parece incapacitarlas para su función normal. Este deterioro, así como los cambios en la actividad genética, pueden persistir mucho después de que el peso haya bajado a niveles saludables.

Los resultados sugieren que las personas que intentan adelgazar a menudo necesitarán cuidados a largo plazo para evitar recuperar el peso perdido, dice la coautora del estudio Laura Hinte, bióloga del Instituto Federal Suizo de Tecnología (ETH) de Zúrich.

Aunque sabemos desde hace tiempo que el cuerpo tiende a volver a la obesidad después de la pérdida de peso, "cómo y por qué ocurre esto es casi como una caja negra", dice Hyun Cheol Roh, un especialista en epigenoma de la Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana en Indianápolis que estudia el metabolismo. Los nuevos resultados "muestran lo que está sucediendo a nivel molecular, y eso es realmente genial".

Para entender por qué el peso puede volver a acumularse tan rápidamente después de perderlo, Hinte y sus colegas analizaron el tejido graso de un grupo de personas con obesidad severa, así como de un grupo de control de personas que nunca habían tenido obesidad. Encontraron que algunos genes eran más activos en las células grasas del grupo de obesidad que en las células grasas del grupo de control, mientras que otros genes eran menos activos.

Ni siquiera la cirugía de pérdida de peso modificó ese patrón. Dos años después de que los participantes obesos se sometieran a operaciones de reducción de peso, habían perdido grandes cantidades de peso, pero la actividad genética de sus células grasas seguía mostrando el patrón asociado a la obesidad. Los científicos encontraron resultados similares en ratones que habían perdido grandes cantidades de peso.

En las células grasas de humanos y ratones, los genes activados durante la obesidad están involucrados en estimular la inflamación y la fibrosis, la formación de tejido rígido similar a una cicatriz. Los genes que se desactivan ayudan a las células grasas a funcionar normalmente. La investigación con ratones atribuyó estos cambios en la actividad genética a cambios en el epigenoma, que tiene un efecto poderoso en la actividad de un gen, incluso en si se activa o no.

Los científicos probaron la durabilidad de estos cambios poniendo a dieta a ratones obesos. Unos meses después de que los ratones habían vuelto a adelgazar, los cambios en sus epigenomas persistían, como si las células "recordaran" estar en un cuerpo con obesidad.

No está claro durante cuánto tiempo el cuerpo recuerda la obesidad, dice el coautor del estudio Ferdinand von Meyenn, especialista en epigenoma de la ETH Zurich. "Puede haber una ventana de tiempo en la que se pierda este recuerdo", dice. "Pero no lo sabemos".

Para comprender mejor los efectos de esta memoria, los investigadores estudiaron las células grasas de ratones que habían adelgazado después de ser obesos. Estas células absorbieron más azúcar y grasa que las células grasas de los ratones de control que nunca habían sido obesos. Los ratones que antes eran obesos también ganaron peso más rápido con una dieta alta en grasas que los ratones de control.

Pero los científicos señalan que el artículo no prueba que las alteraciones epigenéticas causaran los cambios físicos en los ratones. La lista de alteraciones epigenéticas en las células grasas que se incluye en el artículo es valiosa, dice el biólogo Evan Rosen del Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston, Massachusetts, que estudia el tejido graso, pero será difícil determinar cuáles de esos cambios impulsan la memoria persistente de las células grasas.

Prevenir la obesidad desde el principio es fundamental, añade von Meyenn. Las personas que pierden peso “pueden mantenerse delgadas, pero requerirá mucho esfuerzo y energía para lograrlo”, afirma, y añade que los hallazgos de su equipo podrían ayudar a eliminar parte del estigma que rodea a la obesidad.

El tejido adiposo conserva una memoria epigenética de la obesidad tras la pérdida de peso.

Reducir el peso corporal para mejorar la salud metabólica y las comorbilidades relacionadas es un objetivo principal en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, mantener la pérdida de peso es un desafío considerable, especialmente porque el cuerpo parece conservar una memoria obesogénica que lo defiende contra los cambios de peso corporal. Superar esta barrera para el éxito del tratamiento a largo plazo es difícil porque los mecanismos moleculares que sustentan este fenómeno siguen siendo en gran medida desconocidos. Mediante la secuenciación de ARN de un solo núcleo, **Laura C. Hinte, Daniel Castellano-Castillo, Adhideb Ghosh, Kate Melrose, Emanuel Gasser, Falko Noé, Lucas Massier, Hua Dong, Wenfei Sun, Anne Hoffmann, Christian Wolfrum, Mikael Rydén, Niklas Mejhert, Matthias Blüher y Ferdinand von Meyenn** demostraron que tanto los tejidos adiposos humanos como los de ratón conservan cambios transcripcionales celulares después de una pérdida de peso apreciable. Además, encontraron alteraciones persistentes inducidas por la obesidad en el epigenoma de los adipocitos de ratón que afectan negativamente a su función y respuesta a los estímulos metabólicos. Los ratones portadores de esta memoria obesogénica muestran un aumento de peso de rebote acelerado, y la memoria epigenética puede explicar la futura desregulación transcripcional en los adipocitos en respuesta a una mayor alimentación con una dieta rica en grasas. Estos hallazgos indican la existencia de una memoria obesogénica, en gran medida basada en cambios epigenéticos estables, en los adipocitos de ratón y probablemente en otros tipos de células. Estos cambios parecen preparar a las células para respuestas patológicas en un entorno obesogénico, lo que contribuye al problemático efecto "yo-yo" que a menudo se observa con las dietas. La focalización de estos cambios en el futuro podría mejorar el control del peso y los resultados de salud a largo plazo.



Traci Watson. *Nature* 635, 798 (2024). <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03614-9>  
Hinte, L.C., Castellano-Castillo, D., Ghosh, A. et al. Adipose tissue retains an epigenetic memory of obesity after weight loss. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08165-7>

## Control intensivo de la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2

---

No están claros los objetivos efectivos para el control de la presión arterial sistólica en pacientes con diabetes tipo 2. **Yufang Bi y colegas** inscribieron a pacientes de 50 años o más con diabetes tipo 2, presión arterial sistólica elevada y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en 145 sitios clínicos en toda China. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir un tratamiento intensivo que apuntaba a una presión arterial sistólica de menos de 120 mmHg o un tratamiento estándar que apuntaba a una presión arterial sistólica de menos de 140 mmHg durante hasta 5 años. El resultado primario fue un compuesto de accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal, tratamiento u hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares. Se utilizó la imputación múltiple para los datos de resultados faltantes, con el supuesto de que los datos faltaban de forma aleatoria.

De 12 821 pacientes (6414 pacientes en el grupo de tratamiento intensivo y 6407 en el grupo de tratamiento estándar) inscritos desde febrero de 2019 hasta diciembre de 2021, 5803 (45.3%) eran mujeres; la edad media ( $\pm$ DE) de los pacientes fue de  $63.8 \pm 7.5$  años. Al año de seguimiento, la presión arterial sistólica media fue de 121.6 mm Hg (media, 118.3 mm Hg) en el grupo de tratamiento intensivo y de 133.2 mm Hg (mediana, 135.0 mm Hg) en el grupo de tratamiento estándar. Durante una mediana de seguimiento de 4.2 años, se produjeron eventos de resultado primario en 393 pacientes (1.65 eventos por 100 personas-año) en el grupo de tratamiento intensivo y 492 pacientes (2.09 eventos por 100 personas-año) en el grupo de tratamiento estándar (cociente de riesgo, 0.79; intervalo de confianza del 95%, 0.69 a 0.90;  $P < 0.001$ ). La incidencia de eventos adversos graves fue similar en los grupos de tratamiento. Sin embargo, la hipotensión sintomática y la hipercalemia se produjeron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de tratamiento estándar.

Entre los pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia de eventos cardiovasculares importantes fue significativamente menor con el tratamiento intensivo dirigido a una presión arterial sistólica de menos de 120 mmHg que con el tratamiento estándar dirigido a una presión arterial sistólica de menos de 140 mmHg. (Financiado por el Programa Nacional de Investigación y Desarrollo Clave del Ministerio de Ciencia y Tecnología de China y otros; número BROAD ClinicalTrials.gov, NCT03808311.)

La presión arterial sistólica elevada es la afección coexistente más común entre los pacientes con diabetes. Aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular entre los pacientes con diabetes y constituye el factor de riesgo más modificable de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Debido a que la reducción de la presión arterial tiene beneficios inequívocos con respecto a la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, las pautas clínicas actuales recomiendan disminuir la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2; sin embargo, los objetivos efectivos de reducción de la presión arterial sistólica en esta población no están claros. El ensayo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) fue un ensayo aleatorizado que comparó un tratamiento intensivo cuyo objetivo era reducir la presión arterial sistólica a menos de 120 mmHg con un tratamiento estándar cuyo objetivo era reducir la presión arterial sistólica a menos de 140 mmHg en pacientes con diabetes tipo 2. Ese ensayo no encontró un beneficio significativo del tratamiento intensivo en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el ensayo ACCORD no tenía la potencia suficiente para la intervención de la presión arterial, y los resultados pueden haber estado sesgados por el diseño factorial de la intervención de la glucosa utilizada en el ensayo. El ensayo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) evaluó objetivos de reducción de la presión arterial sistólica similares a los del ensayo ACCORD, pero en pacientes sin diabetes. En el ensayo SPRINT, el riesgo de eventos cardiovasculares importantes fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de tratamiento estándar. Los análisis de subgrupos en ensayos clínicos recientes han sugerido beneficios consistentes de objetivos de presión arterial sistólica más intensivos para prevenir eventos cardiovasculares importantes independientemente del estado de diabetes, aunque también se ha informado una falta de eficacia de la reducción intensiva de la presión arterial sistólica en personas con y sin diabetes.

*Yufang Bi et al. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. New Engl J Med, November 16, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2412006*

## Tirzepatida para el tratamiento de la obesidad y la prevención de la diabetes

---

La obesidad es una enfermedad crónica y precursora causal de una gran cantidad de otras afecciones, incluida la diabetes tipo 2. En un análisis anterior del ensayo SURMOUNT-1, se demostró que la tirzepatida proporcionaba reducciones sustanciales y sostenidas del peso corporal en personas con obesidad durante un período de 72 semanas. **Ania M. Jastreboff et al** muestran los resultados de seguridad a 3 años con tirzepatida y su eficacia para reducir el peso y retrasar la progresión a la diabetes tipo 2 en personas con obesidad y prediabetes.

Los autores realizaron un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego de fase 3 en el que 2539 participantes con obesidad, de los cuales 1032 también tenían prediabetes, fueron asignados en una proporción 1:1:1 para recibir tirzepatida en una dosis semanal de 5 mg, 10 mg o 15 mg o placebo. El análisis actual involucró a los participantes con obesidad y prediabetes, que recibieron su dosis asignada de tirzepatida o placebo durante un total de 176 semanas, seguido de un período de 17 semanas sin tratamiento. Los tres puntos finales secundarios clave, que se controlaron para el error de tipo I, fueron el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 176 y la aparición de diabetes tipo 2 durante los períodos de 176 y 193 semanas.

A las 176 semanas, el cambio porcentual medio en el peso corporal entre los participantes que recibieron tirzepatida fue de -12.3% con la dosis de 5 mg, -18.7% con la dosis de 10 mg y -19.7% con la dosis de 15 mg, en comparación con -1.3% entre los que recibieron placebo ( $P < 0.001$  para todas las comparaciones con placebo). Menos participantes recibieron un diagnóstico de diabetes tipo 2 en los grupos de tirzepatida que en el grupo placebo (1.3% frente a 13.3%; cociente de riesgos instantáneos, 0.07; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.0 a 0.1;  $P < 0.001$ ). Después de 17 semanas sin tratamiento o placebo, el 2.4% de los participantes que recibieron tirzepatida y el 13.7% de los que recibieron placebo tenían diabetes tipo 2 (cociente de riesgo, 0.12; IC del 95%, 0.1 a 0.2;  $P < 0.001$ ). Aparte de la enfermedad por coronavirus 2019, los eventos adversos más comunes fueron gastrointestinales, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada y ocurrieron principalmente durante el período de aumento de dosis en las primeras 20 semanas del ensayo. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Tres años de tratamiento con tirzepatida en personas con obesidad y prediabetes dieron como resultado una reducción de peso sustancial y sostenida y un riesgo notablemente menor de progresión a diabetes tipo 2 que con placebo. (Financiado por Eli Lilly; número SURMOUNT-1 ClinicalTrials.gov, NCT04184622.)



eurospes  
health

# Enfermedades Infecciosas

## Nueva vacuna contra la malaria

---

Las vacunas contra la malaria de subunidades autorizadas y aprobadas actualmente brindan una protección modesta y de corta duración contra la malaria. La inmunización con parásitos vivos atenuados de la malaria *Plasmodium falciparum* es una estrategia de vacunación alternativa que tiene el potencial de mejorar la protección.

**Olivia A.C. Lamers, Blandine M.D. Franke-Fayard, Jan Pieter R. Koopman, Geert V.T. Roozen, Jacqueline J. Janse, Severine C. Chevalley-Maurel, Fiona J.A. Geurten, 14 colaboradores más, y Meta Roestenberg**, realizaron un ensayo clínico controlado, doble ciego para evaluar la seguridad, el perfil de efectos secundarios y la eficacia de la inmunización, mediante picaduras de mosquitos, con un parásito genéticamente atenuado de segunda generación (GA2), un parásito *P. falciparum* NF54 con un solo gen knock out de *mei2* (forma de esporozoito) con un desarrollo prolongado hasta la etapa hepática. Después de una fase de seguridad de escalada de dosis abierta en la que los participantes fueron expuestos a las picaduras de 15 o 50 mosquitos infectados (etapa A), los adultos sanos que no habían tenido malaria fueron asignados aleatoriamente para ser expuestos a 50 picaduras de mosquitos por inmunización de GA2, un parásito de detención temprana (GA1), o placebo (picaduras de mosquitos no infectados) (etapa B). Después de completar tres sesiones de inmunización con 50 picaduras de mosquitos por sesión, compararon la eficacia protectora de GA2 contra la infección de malaria humana controlada por *P. falciparum* homólogo con la de GA1 y placebo. Los criterios de valoración principales fueron el número y la gravedad de los eventos adversos (en las etapas A y B) y la parasitemia en el estadio sanguíneo mayor de 100 parásitos de *P. falciparum* por mililitro después de las picaduras de mosquitos infectados con GA2 (en la etapa A) y después de la infección de malaria humana controlada (en la etapa B).

Los eventos adversos fueron similares en los grupos del ensayo. Se observó eficacia protectora contra la infección de malaria humana controlada posterior en 8 de 9 participantes (89%) en el grupo GA2, en 1 de 8 participantes (13%) en el grupo GA1 y en 0 de 3 participantes en el grupo placebo. Se observó una frecuencia significativamente mayor de células T CD4<sup>+</sup> polifuncionales específicas de *P. falciparum* y de células T Vδ2<sup>+</sup> γδ entre los participantes que recibieron GA2 que entre los que recibieron GA1, mientras que GA2 y GA1 indujeron títulos de anticuerpos similares dirigidos a la proteína circumsporozoito de *P. falciparum*.

En este pequeño ensayo, GA2 se asoció con un perfil de inducción inmunitaria favorable y una eficacia protectora, hallazgos que justifican una evaluación adicional. (Financiado por la Fundación Bontius; número de ClinicalTrials.gov, NCT04577066.).

El progreso en la erradicación de la malaria se ha desacelerado, lo que crea la necesidad de nuevas herramientas. Las vacunas contra la malaria actualmente autorizadas y aprobadas por la Organización Mundial de la Salud, RTS,S/AS01 (Mosquirix) y R21, son vacunas de subunidades basadas en el principal antígeno de superficie del esporozoito, la proteína circumsporozoito (CSP). La protección resultante es modesta (50 a 80%), de corta duración (aproximadamente 1 año) y, en áreas altamente endémicas, menor en los lactantes que en los niños. Las estrategias de vacunación alternativas basadas en parásitos plasmodios completos, genéticamente atenuados tienen el potencial de mejorar la protección. Los esporozoitos atenuados metabólicamente activos invaden los hepatocitos en la primera etapa (asintomática) del ciclo de vida del parásito, pero no logran convertirse en una infección patente en la etapa sanguínea. La inoculación con esporozoitos completos atenuados expone de manera segura al sistema inmunológico a una amplia gama de antígenos del parásito, lo que produce respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares.

La vacuna candidata a esporozoito completo más avanzada es la vacuna de esporozoito de *Plasmodium falciparum* (PfSPZ), compuesta de esporozoitos de *P. falciparum* atenuados por radiación, en los que el desarrollo se detiene poco después de que invaden los hepatocitos. Aunque se considera que esta vacuna es segura (es decir, no produce infecciones graves en la fase sanguínea), se necesitan dosis altas de esporozoitos atenuados por radiación para inducir protección, que permanece en niveles subóptimos en personas expuestas previamente a la malaria. En un entorno de

medicina experimental, las inoculaciones repetidas con *P. falciparum* atenuado mediante la administración concomitante de quimiopprofilaxis con cloroquina, que mata a los parásitos solo durante la fase sanguínea, indujeron una protección del 100% contra la malaria con un bajo número de esporozoitos. En este modelo, la detención tardía de los parásitos expone al sistema inmunitario a una amplia gama de antígenos expresados en esporozoitos, parásitos en fase intrahepática y una pequeña cantidad de parásitos asexuales en fase sanguínea, lo que mejora la eficacia protectora. La identificación de genes esenciales para el desarrollo intrahepático del parásito facilitó la creación de parásitos de la malaria genéticamente atenuados, que pueden producirse y son susceptibles de aplicaciones en vacunas. Anteriormente, los autores probaron PfΔb9Δslarp (GA1), que tiene un desarrollo intrahepático corto (24 horas), similar al de los esporozoitos atenuados por radiación. Ese ensayo mostró una eficacia protectora contra la infección de malaria humana controlada por *P. falciparum* homólogo en 3 de 25 participantes (12%) que no habían tenido malaria. Luego generaron PfΔmei2 (GA2), un parásito que muestra un arresto completo del crecimiento en la última etapa de la fase hepática (6 días después de la invasión) en modelos de ratones humanizados, similar al de los parásitos que se coadministran con quimiopprofilaxis pero sin exposición en la fase sanguínea. En el estudio actual, los autores muestran los resultados de un ensayo clínico diseñado para probar el concepto de que la exposición prolongada al antígeno en la fase hepática puede inducir una mejor protección que la inducida por GA1. Con ese fin, compararon la seguridad, el perfil de efectos secundarios y la eficacia protectora preliminar de GA2 de arresto tardío contra la infección de malaria humana controlada por *P. falciparum* con la de GA1 de arresto temprano y placebo en adultos sanos que no habían tenido malaria.



Olivia A.C. Lamers et al. Safety and Efficacy of Immunization with a Late-Liver-Stage Attenuated Malaria Parasite. *N Engl J Med* 2024;391:1913-1923. DOI: [10.1056/NEJMoa2313892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313892).

## Defectos genéticos de la inmunidad cerebral en la encefalitis por herpes simple infantil

---

La encefalitis por el virus del herpes simple 1 (HSV-1) (HSE) es la encefalitis viral esporádica más común en humanos. Es potencialmente mortal y tiene un primer pico de incidencia en la infancia, durante la infección primaria. Los niños con HSE no son particularmente propensos a otras infecciones, incluidas las infecciones por HSV-1 de tejidos distintos del cerebro. Alrededor del 8-10% de los casos infantiles se deben a errores innatos monogénicos de 19 genes, dos tercios de los cuales son recesivos y la mayoría de los cuales muestran una penetrancia clínica incompleta. Por lo tanto, la HSE infantil puede ser esporádica pero genética, lo que permite nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos. **Shen-Ying Zhang y Jean-Laurent Casanova** analizan los mecanismos celulares y moleculares esenciales de la inmunidad antiviral intrínseca a las células en el cerebro que se ven alterados en individuos con HSE. Estos mecanismos incluyen vías antivirales conocidas (como las mutaciones en la vía TLR3) y previamente desconocidas (como el factor de restricción TMEFF1), que pueden ser dependientes (por ejemplo, IFNAR1) o independientes (por ejemplo, a través de RIPK3) de los interferones de tipo I. Operan en neuronas corticales o del tronco encefálico, y subyacen a las infecciones del prosencéfalo y del tronco encefálico, respectivamente. Por el contrario, los errores congénitos más graves de los leucocitos, incluida la falta total de células sanguíneas mieloides y/o linfoides, no subyacen a la HSE. Por lo tanto, los defectos congénitos en la inmunidad intrínseca en las neuronas residentes en el cerebro que subyacen a la HSE amplían las defensas naturales del huésped contra el HSV-1 desde los leucocitos del sistema inmunológico a otras células del organismo. La HSE es la encefalitis esporádica (en contraposición a la epidémica) más frecuente causada por un único virus identificable. También es esporádica (en contraposición a familiar) en el sentido genético. Según los datos epidemiológicos disponibles, tiene una incidencia anual de 2 a 4 por 1 000 000, lo que corresponde a una prevalencia de aproximadamente 1 a 2 por 10 000 individuos infectados con HSV-1. En los EE. UU., la HSE representa aproximadamente entre el 50 y el 75% de los casos de encefalitis viral confirmada cada año. El HSV se identificó por primera vez como agente causal de encefalitis en 1941, y el HSV-1 se distinguió del HSV-2 en 1977. El HSV-1 es el agente causal de la HSE en la mayoría de los casos a todas las edades, con la excepción de los recién nacidos, que a menudo se infectan con HSV-2. El HSV-1 y sus antecesores (los herpesvirus de ADN envuelto de doble cadena) se encuentran entre los virus más antiguos conocidos. Han coevolucionado con los humanos y sus ancestros durante unos 40 millones de años, y el propio HSV-1 es el virus patógeno humano más antiguo conocido, con una edad estimada de unos 6 millones de años y un origen evolutivo que se remonta a los antiguos simios. Los humanos son los únicos reservorios conocidos de HSV-1, lo que explica la transmisión de humano a humano, aunque este virus puede infectar a otros primates, en los que es mucho más virulento. HSV-1 generalmente ingresa al cuerpo humano a través del epitelio oral o nasal e infecta neuronas periféricas, estableciendo posteriormente latencia en los ganglios sensoriales del trigémino. La HSE es uno de los pocos tipos de encefalitis viral para los cuales la vía de infección es estrictamente neurotrópica, en lugar de pasar a través de la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, se manifiesta como una enfermedad aislada, restringida al cerebro, y puede verse como la encefalitis viral prototípica. Los niños con HSE generalmente están sanos por lo demás y no son particularmente propensos a otras formas clínicas de infección por HSV-1. No se ha informado de diseminación del HSV-1 al torrente sanguíneo ni a otros tejidos distintos del cerebro en pacientes antes, durante o después de la HSE. Se pueden observar otras infecciones en adultos y ancianos con HSE, pero esto no ocurre en niños. No se dispone de una vacuna eficaz contra el HSV-1, a pesar de los considerables esfuerzos de los virólogos e inmunólogos. Aunque la terapia con aciclovir se introdujo en 1982, la HSE es una afección devastadora en todos los grupos de edad, es mortal en más del 70% de los pacientes en ausencia de tratamiento y tiene secuelas neurológicas de leves a graves en alrededor del 40 al 60% de los supervivientes tratados con aciclovir.

Más del 85% de los adultos en todo el mundo tienen anticuerpos contra el HSV-1, que causa una infección asintomática o una enfermedad benigna que se cura por sí sola en la mayoría de los individuos, ocasionalmente con gingivitis y estomatitis durante la infección primaria, y más comúnmente herpes labial durante la reactivación. En aproximadamente 1 a 2 de cada 10 000 individuos infectados de todas las edades, el HSV-1 invade el sistema nervioso central (SNC), probablemente a través del bulbo

olfatorio, causando HSE del prosencéfalo (alrededor del 95% de los casos) o, más raramente, a través de los nervios trigéminos, causando HSE del tronco encefálico (alrededor del 5% de los casos). La seroprevalencia de anticuerpos específicos contra el VHS-1 aumenta de forma constante desde la infancia hasta la adultez temprana, mientras que la prevalencia de la HSE alcanza su punto máximo antes de los 20 años de edad, con la prevalencia más alta entre los 6 meses y los 3 años de edad, y luego nuevamente después de los 50 años de edad. Por lo tanto, la infección con el VHS-1 es necesaria pero lejos de ser suficiente para el desarrollo de la HSE, que está fuertemente influenciada por determinantes humanos dependientes de la edad. Como una enfermedad rara y grave que afecta a un solo órgano debido a la infección con un solo virus, típicamente inocuo, la HSE no parece ser el resultado de inmunodeficiencias primarias, que se definen como defectos hereditarios de los leucocitos. Desde 1985, se ha demostrado que muchos defectos hereditarios en el sistema inmunológico confieren predisposición a infecciones oportunistas múltiples, recurrentes o crónicas de varios órganos. Las cinco "infecciones mendelianas" conocidas, incluidas dos infecciones virales graves causadas por el virus de Epstein-Barr (VEB) y los virus del papiloma humano, son más sugestivas de errores innatos de la inmunidad (IEI) que de EHS, ya que suelen ser familiares. En cambio, solo se han descrito cuatro familias múltiples con HSE. De hecho, la HSE es casi siempre esporádica, no solo a nivel poblacional en el sentido infeccioso (esporádico en contraposición a epidémico) del término, sino también a nivel individual en el sentido genético (esporádico en contraposición a familiar), ya que afecta a personas sin antecedentes familiares o poblacionales relevantes. Además, los niños con HSE que afectan a los leucocitos (inmunodeficiencias primarias) y los que reciben tratamientos inmunosupresores no tienen una mayor susceptibilidad a la HSE. Por lo tanto, la predisposición infantil a la HSE parece depender de la edad y ser específica tanto del HSV-1 como del cerebro.

Los casos "sindrómicos" de HSE combinados con otra enfermedad infecciosa grave son extremadamente raros, ya que la HSE es una afección específica del cerebro y del HSV-1. Sin embargo, estos casos han demostrado ser cruciales para los estudios de la patogenia de la HSE. A principios de la década de 2000, se estudiaron dos niños no relacionados con HSE y enfermedad micobacteriana. Uno de estos niños, que murió de HSE, tenía una deficiencia completa autosómica recesiva de STAT1. Las respuestas celulares de varios tipos de células (incluidos los leucocitos y los fibroblastos dérmicos, que se analizaron como sustitutos de las células residentes en el cerebro) al  $IFN\alpha$  y al  $IFN\beta$  ( $IFN\alpha/\beta$ ), al  $IFN\lambda$  y al  $IFN\gamma$  se vieron profundamente afectadas en los niños con deficiencia completa autosómica recesiva de STAT1. Este hallazgo contrasta con las observaciones de los pacientes con deficiencia parcial autosómica dominante de STAT1, cuyas células respondieron normalmente al  $IFN\alpha/\beta$  y al  $IFN\lambda$ . En total, solo se ha informado de 24 individuos con deficiencia completa de STAT1. Todos los niños que se sabe que tienen deficiencia autosómica recesiva de STAT1 también tenían enfermedad micobacteriana (debido a la respuesta alterada al  $IFN\gamma$ ), y aproximadamente la mitad de estos niños también tenían enfermedades virales (debido a las respuestas alteradas al  $IFN\alpha/\beta$  y/o al  $IFN\lambda$ ). Al menos cinco de estos niños estaban infectados con HSV-1 en el momento de la prueba, y uno de ellos tenía HSE. Por lo tanto, el deterioro de las respuestas dependientes de STAT1 a  $IFN\alpha/\beta$  y/o  $IFN\lambda$  subyace a la HSE y otras enfermedades virales, con penetrancia incompleta. En 2004, se encontró que un segundo niño con HSE y enfermedad micobacteriana era portador de una mutación en NEMO, que resultó en una forma parcial de deficiencia recesiva de NEMO ligada al cromosoma X. Anteriormente se había demostrado que las mutaciones hipomórficas de NEMO, que codifica una de las tres subunidades del complejo de la quinasa I $\kappa$ B (IKK) en la vía canónica NF- $\kappa$ B, subyacen a varios fenotipos inmunológicos e infecciosos. Este niño también murió de HSE, y más tarde se demostró que los leucocitos de este niño exhibieron una producción alterada de  $IFN\gamma$ , lo que explica la enfermedad micobacteriana, mientras que sus fibroblastos exhibieron una producción alterada de  $IFN\alpha/\beta$  e  $IFN\lambda$  después de la estimulación con varios agonistas sintéticos o virus, incluido HSV-1, lo que explica la HSE. Ningún individuo diagnosticado con mutaciones NEMO hipomórficas desde estos estudios ha tenido antecedentes de HSE.

En conjunto, estas observaciones muestran que la HSE puede ser resultado de un defecto monogénico con penetrancia incompleta en al menos algunos niños con deficiencia de STAT1 o NEMO y enfermedad micobacteriana.

## Defectos de UNC93B1 y TLR3 en HSE aislada

El primer gen que se descubrió que confería predisposición a la HSE aislada fue UNC93B1, el ortólogo humano de *Unc93b1* de ratón, un *locus* que controla la presentación de antígenos exógenos y las respuestas de TLR3, TLR7 y TLR9 en ratones. El UNC93B1 humano es una proteína del retículo endoplásmico que interactúa con TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 a través de sus dominios transmembrana y es necesaria para el tráfico de estas proteínas al compartimento endosómico, donde son estimuladas por sus agonistas. Dos niños no relacionados con deficiencia autosómica recesiva completa de UNC93B1 desarrollaron HSE pero permanecieron sanos por lo demás. Las células sanguíneas de estos niños mostraron una producción alterada de IFN $\alpha/\beta$  e IFN $\lambda$  después de la estimulación con TLR7, TLR8 o TLR9, y sus fibroblastos mostraron una producción alterada de IFN $\alpha/\beta$  e IFN $\lambda$  después de la estimulación con TLR3. Posteriormente se identificó una deficiencia autosómica dominante de TLR3 en dos niños no relacionados con HSE51 en estudios que examinaban un posible papel de los defectos en la vía de señalización de TLR3 en la patogénesis de HSE; los individuos con deficiencia autosómica recesiva de IRAK4 o MYD88 mostraron una inmunidad alterada de TLR7, TLR8 y TLR9 pero una inmunidad normal de TLR3 y no mostraron HSE. Veinte años después de la primera descripción de la deficiencia de IRAK4, no se ha informado de ningún paciente con deficiencia de IRAK4 o MYD88 que tenga una susceptibilidad particular a HSE. Desde el informe inicial de 2007, se han identificado otros nueve individuos no relacionados con HSE y deficiencia autosómica dominante (seis) o autosómica recesiva (tres) de TLR3. La producción deficiente de IFN $\alpha/\beta$  e IFN $\lambda$  dependiente de TLR3 en los fibroblastos de pacientes con deficiencia de UNC93B1 o TLR3 se asocia con la replicación masiva de HSV-1 y el virus de la estomatitis vesicular, otro virus neurotrópico, lo que resulta en altos niveles de muerte celular. Estos fenotipos virales se rescataron *in vitro* mediante la adición de IFN $\alpha$  o IFN $\beta$  recombinantes. Estos datos indican que la HSE infantil aislada puede ser resultado de IEI de un solo gen y sugieren que la inmunidad antiviral mediada por IFN $\alpha/\beta$  e IFN $\lambda$  dependiente de TLR3 intrínseca de las células residentes en el tejido cerebral puede causar la patogénesis de la HSE, al menos en algunos niños.

## Otros defectos de la vía TLR3-interferón

Se han identificado IEI de otras moléculas clave en la vía de inducción TLR3-interferón en niños con HSE. Estas incluyen la deficiencia autosómica recesiva o autosómica dominante de TRIF, la deficiencia autosómica dominante de TRAF3, la deficiencia autosómica dominante de TBK1 y la deficiencia autosómica dominante de IRF3. TRIF es la única proteína adaptadora conocida en la señalización de TLR3. TRAF3 es una proteína adaptadora importante, TBK1 es una quinasa e IRF3 es un factor de transcripción regulador involucrado en múltiples vías de señalización inductoras de interferón, incluida la vía TLR3. De manera similar a las células deficientes en TLR3 o UNC93B1, los fibroblastos dérmicos deficientes en cualquiera de estas proteínas de la vía TLR3 exhiben defectos completos (deficiencia autosómica recesiva de UNC93B1, TLR3 o TRIF) o parciales pero profundos (deficiencia autosómica dominante de TLR3, TRIF, TRAF3, TBK1 o IRF3) en la inducción de IFN $\beta$  e IFN $\lambda$  tras la estimulación con el agonista TLR3 poli(I:C). Además de la producción alterada de IFN $\beta$  e IFN $\lambda$  dependiente de TLR3, los IEI que afectan a TRIF, TRAF3, TBK1 e IRF3 también disminuyen parcialmente la capacidad de respuesta de otras vías, incluidas las vías inductoras de interferón que involucran helicasas DExD/H-box (deficiencia de TRIF), RIG-I o MDA5-MAVS (deficiencias de TRAF3, TBK1 e IRF3), TNF (deficiencia de TRAF3), TLR7, TLR8 y TLR9, y cGAS (deficiencia de IRF3), en leucocitos periféricos o fibroblastos dérmicos. Sin embargo, las consecuencias del deterioro parcial de estas vías independientes de TLR3 no fueron claras de inmediato, ya que los individuos con estos IEI no mostraron una susceptibilidad inusual a enfermedades infecciosas distintas de la HSE. Recientemente se ha informado de una variante heterocigótica rara con ganancia de función de WWP2 (que codifica una ligasa de ubiquitina E3 que regula la señalización de TLR3 al aumentar la ubiquitinación de TRIF) en un solo niño con HSE, pero se necesitan pruebas adicionales para demostrar la causalidad. También se han identificado recientemente IEI autosómicos dominantes de TLR3, TRIF e IRF3 en pacientes con neumonía por influenza o neumonía por SARS-CoV-2, un fenotipo viral que también se atribuye en parte al deterioro de la inmunidad al interferón tipo I dependiente de TLR3. Las deficiencias autosómicas dominantes y autosómicas recesivas del propio TLR3 siguen siendo los defectos genéticos más comunes asociados con HSE, y están presentes en hasta el 5% de los pacientes con HSE. Utilizando un nuevo enfoque computacional de todo el genoma para buscar homogeneidad fisiológica basada en datos de secuenciación de exoma completo (WES) a nivel de cohorte, recientemente se confirmó retrospectivamente que variantes raras, posiblemente dañinas, de 10 genes del grupo TLR3-interferón

fueron las causas putativas de mayor rango de HSE, representando aproximadamente el 20% de la cohorte estudiada. Seis genes con un vínculo demostrado con HSE que representan el 10% de la cohorte estaban en genes con un vínculo demostrado con HSE. Este análisis confirmó los resultados de estudios genéticos moleculares basados en pacientes individuales a nivel de cohorte y sugirió la participación adicional de otros genes de esta vía.

## Otros defectos de la respuesta al interferón

Las contribuciones de los interferones de tipo I (incluidos IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ ) y de tipo III (incluido IFN $\lambda$ ) a la inmunidad anti-HSV-1 en el cerebro humano se hicieron más claras tras la identificación de una gran deleción homocigótica en el gen IFNAR1, que codifica una de las dos cadenas del receptor de interferones de tipo I, en un paciente que murió de HSE. El complejo receptor IFNAR1-IFNAR2 es el único receptor para los 16 subtipos de interferones humanos de tipo I, incluidos 12 subtipos IFN $\alpha$  (codificados por 13 *loci*), 1 IFN $\beta$ , 1 IFN $\epsilon$ , 1 IFN $\kappa$  y 1 IFN $\omega$ . Las respuestas a IFN $\alpha$ 2b e IFN $\beta$  se eliminaron en los fibroblastos dérmicos del paciente, lo que confirma la deficiencia completa autosómica recesiva de IFNAR1. Más recientemente se identificó a otro paciente no relacionado con HSE que tenía una deficiencia parcial de IFNAR1 AR59. El hallazgo de que la deficiencia de IFNAR1 subyace a la HSE destaca el papel crucial de la inmunidad IFN $\alpha/\beta$  mediada por IFNAR1-IFNAR2 a la infección por HSV-1 en el SNC. De manera consistente, la falta de HSE en los más de 30 individuos reportados con deficiencia autosómica recesiva de IL10RB, cuyas células responden a interferones de tipo I pero no de tipo III, sugiere que los interferones de tipo III no son esenciales para la inmunidad cerebral al HSV-1. Sin embargo, esta sigue siendo una conclusión tentativa, ya que solo 2 de al menos 26 individuos conocidos por tener deficiencia de IFNAR1 o IFNAR2 exhibieron HSE. Recientemente se descubrió que dos pacientes no relacionados con HSE sindrómico tenían deficiencia autosómica recesiva completa de TYK2 (que causa enfermedad micobacteriana) o deficiencia autosómica recesiva completa de STAT2 (que causa otras enfermedades virales). En un caso, un niño que murió de HSE pero cuyo genotipo IRF9 no se conocía, tenía dos hermanos que tenían deficiencia autosómica recesiva de IRF9 y presentaban otras enfermedades virales graves. Además del complejo receptor IFNAR1-IFNAR2, las proteínas clave en la vía de señalización del interferón tipo I incluyen JAK1, TYK2, STAT1, STAT2 e IRF9. Los fibroblastos de pacientes humanos con deficiencia completa de IRF9 o IFNAR2 muestran un deterioro profundo de la capacidad de respuesta a IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ , lo que explica las enfermedades virales graves en estos pacientes. A menos que IFNAR2 o JAK1 sean redundantes en el cerebro humano, esperaríamos encontrar IEI vinculados a estas moléculas en pacientes con HSE. Durante la encefalitis, los interferones de tipo I pueden atravesar la barrera hematoencefálica inflamada. El hallazgo de que los IEI en la vía de respuesta al interferón de tipo I pueden ser la base de la HSE sugiere paradójicamente que el tratamiento con IFN $\alpha$ 2 o IFN $\beta$ , además de aciclovir, podría ser beneficioso para las personas con HSE cuyas células responden al IFN $\alpha/\beta$ .

## Predisposición monogénica no mendeliana

Los 19 defectos genéticos predisponentes a la HSE identificados hasta ahora (incluidos los defectos plausibles de IFNAR2, JAK1 e IRF9) muestran una penetrancia celular completa pero una penetrancia clínica incompleta. De hecho, a menudo se han observado parientes genéticamente afectados de probandos de HSE que son seropositivos al HSV-1 pero que no han tenido HSE. Las únicas excepciones aparentes son las deficiencias autosómicas recesivas de TLR3 y TRIF, y la deficiencia autosómica recesiva de RIPK3, que muestran una penetrancia completa para la HSE. Sin embargo, el número muy pequeño de pacientes conocidos con estas deficiencias dificulta la interpretación clara de los hallazgos. De manera similar, los IEI que afectan las vías de respuesta del TLR3 y del interferón tipo I son la base de una gama estrecha de otras enfermedades virales graves, también con penetrancia incompleta. La penetrancia clínica precisa de estas deficiencias para la HSE y otras enfermedades virales es difícil de estimar, dada la pequeña cantidad de pacientes con cada defecto genético, la falta de datos serológicos virales a nivel de población y la naturaleza esporádica de cada condición infecciosa. La variante TLR3 P554S puede ser el único genotipo recurrente subyacente a la HSE en algunos niños y a la neumonía viral en otros. Se ha encontrado en tres familias afectadas por HSE con nueve portadores heterocigotos, tres de los cuales desarrollaron HSE infantil. Se requieren más estudios para desarrollar herramientas computacionales y experimentales para estimar la penetrancia de defectos genéticos raros conectados

fisiológicamente para cualquier infección dada. Sin embargo, la penetrancia incompleta de los IEI conocidos que subyacen a la HSE es consistente con la naturaleza esporádica de la HSE. Tanto los factores del huésped (edad en el momento de la infección y genes modificadores) como los virales (carga viral y cepa del virus) pueden determinar la penetración clínica. Los 20 años de investigación sobre los IEI de un solo gen que subyacen a la HSE también han proporcionado un nuevo modelo para los determinantes genéticos humanos de las enfermedades infecciosas esporádicas, con predisposición monogénica, pero no mendeliana, a consecuencias infecciosas graves desencadenadas por un patógeno específico en condiciones naturales de infección.

Zhang, SY., Casanova, JL. *Genetic defects of brain immunity in childhood herpes simplex encephalitis.* *Nature* 635, 563–573 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08119-z>

## Tratamiento con antibióticos en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo

---

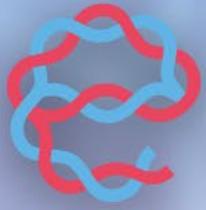
Las infecciones del torrente sanguíneo se asocian con una morbilidad y mortalidad sustanciales. La terapia antibiótica temprana y apropiada es importante, pero la duración del tratamiento es incierta.

En un ensayo multicéntrico de no inferioridad, los investigadores de BALANCE, para el Grupo Canadiense de Ensayos de Cuidados Intensivos, la Red de Investigación Clínica de la Asociación de Microbiología Médica y Enfermedades Infecciosas de Canadá, el Grupo de Ensayos Clínicos de la Sociedad de Cuidados Intensivos de Australia y Nueva Zelanda y la Sociedad Australasiana de Investigación Clínica de Enfermedades Infecciosas asignaron aleatoriamente a pacientes hospitalizados (incluidos pacientes en la unidad de cuidados intensivos [UCI]) que tenían una infección del torrente sanguíneo para recibir tratamiento con antibióticos durante 7 días o 14 días. La selección, la dosis y la vía de administración de los antibióticos quedaron a criterio del equipo tratante. Excluyeron a los pacientes con inmunosupresión grave, focos que requerían tratamiento prolongado, cultivos únicos con posibles contaminantes o cultivos que arrojaran *Staphylococcus aureus*. El resultado primario fue la muerte por cualquier causa a los 90 días del diagnóstico de la infección del torrente sanguíneo, con un margen de no inferioridad de 4 puntos porcentuales.

En 74 hospitales de siete países, 3608 pacientes fueron aleatorizados y se incluyeron en el análisis por intención de tratar; 1814 pacientes fueron asignados a 7 días de tratamiento con antibióticos y 1794 a 14 días. En el momento de la inscripción, el 55.0% de los pacientes estaban en la UCI y el 45.0% en salas de hospital. Las infecciones se adquirieron en la comunidad (75.4%), salas de hospital (13.4%) y UCI (11.2%). La bacteriemia se originó con mayor frecuencia en el tracto urinario (42.2%), abdomen (18.8%), pulmón (13.0%), catéteres vasculares (6.3%) y piel o tejido blando (5.2%). A los 90 días, 261 pacientes (14.5%) que recibieron antibióticos durante 7 días habían muerto y 286 pacientes (16.1%) que recibieron antibióticos durante 14 días habían muerto (diferencia, -1.6 puntos porcentuales [intervalo de confianza {IC} del 95.7%, -4.0 a 0.8]), lo que mostró la no inferioridad de la duración más corta del tratamiento. Los pacientes fueron tratados durante más tiempo que la duración asignada en el 23.1% de los pacientes del grupo de 7 días y en el 10.7% de los pacientes del grupo de 14 días. Un análisis por protocolo también mostró no inferioridad (diferencia, -2.0 puntos porcentuales [IC del 95%, -4.5 a 0.6]). Estos hallazgos fueron generalmente consistentes en todos los resultados clínicos secundarios y en todos los subgrupos preespecificados definidos según las características del paciente, el patógeno y el síndrome.

Entre los pacientes hospitalizados con infección del torrente sanguíneo, el tratamiento con antibióticos durante 7 días no fue inferior al tratamiento durante 14 días. (Financiado por los Institutos Canadienses de Investigación en Salud y otros; número de BALANCE ClinicalTrials.gov, NCT03005145).

*The BALANCE Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada Clinical Research Network, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, and the Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research. Antibiotic Treatment for 7 versus 14 Days in Patients with Bloodstream Infections. New Engl J Med, November 20, 2024, DOI: 10.1056/NEJMoa2404991.*



euroespes  
health

**Genómica**

## Las variantes genéticas comunes contribuyen más a las enfermedades raras de lo que se pensaba

---

Durante mucho tiempo se ha considerado que las mutaciones raras son el único factor que contribuye a las enfermedades raras. Los análisis genéticos de personas con estas afecciones sugieren ahora que los efectos de las variantes genéticas comunes pueden acumularse y contribuir al riesgo de enfermedad.

Se cree que las enfermedades raras que afectan el desarrollo neurológico de una persona surgen casi exclusivamente de mutaciones genéticas raras que alteran en gran medida la función genética. Estas mutaciones tienen un gran efecto en los sistemas biológicos y el desarrollo y, en consecuencia, tienen un fuerte efecto en los rasgos de un individuo y el riesgo a desarrollar una enfermedad. Por el contrario, no se cree que las enfermedades raras surjan de variantes genéticas comunes, que tienden a tener efectos mucho menores. En un artículo publicado en *Nature*, **Huang et al** revelan que las variantes genéticas comunes relacionadas con los trastornos psiquiátricos y los rasgos cognitivos contribuyen considerablemente al riesgo de enfermedades raras del desarrollo neurológico.

Ampliando un trabajo previo, Huang y sus colegas analizaron los genomas de más de 11 000 personas que tenían una enfermedad rara del desarrollo neurológico y unos 26 000 individuos que no la tenían. Los autores examinaron datos genómicos de dos iniciativas con sede en el Reino Unido: el estudio *Deciphering Developmental Disorders* y el Proyecto *100 000 Genomes* de *Genomics England*. Al analizar las variantes genéticas comunes en todo el genoma, los autores confirmaron que las variantes comunes en conjunto representan alrededor del 10% del riesgo o la heredabilidad de estas afecciones. Aunque el tamaño de la muestra de los autores fue relativamente modesto para los análisis de variantes comunes en todo el genoma, su estudio cuidadosamente diseñado arroja una serie de hallazgos que son relevantes tanto para los médicos como para las familias de personas con afecciones raras del neurodesarrollo.

Los autores confirman que estas afecciones raras se ajustan a un modelo de "umbral de responsabilidad". Este modelo propone que una combinación de variantes genéticas (ya sea variantes raras que suelen tener un gran efecto o variantes comunes que generalmente tienen un pequeño efecto) junto con factores ambientales y sociales, contribuyen al riesgo de alcanzar el "umbral" para desarrollar una enfermedad. Las personas con una afección del desarrollo neurológico que se confirmó como monogénica (causada por mutaciones en un solo gen) tenían menos variantes genéticas comunes para afecciones raras del desarrollo neurológico en comparación con las personas que no tenían un diagnóstico monogénico.

En este estudio, el grado en que las variantes comunes aumentan el riesgo de una persona de tener un rasgo o enfermedad en particular se midió como su puntuación poligénica. Se trata de una puntuación derivada estadísticamente que estima el riesgo genético de una persona de desarrollar una enfermedad o rasgo. Se calcula agregando millones de variantes genéticas individuales en todo el genoma humano, ponderándolas por la fuerza de su asociación con rasgos relevantes de estudios genómicos previos a gran escala y luego calculando la asociación de estas puntuaciones con un rasgo de interés, en este caso, estar afectado por un trastorno raro del desarrollo neurológico. Las personas sin un diagnóstico monogénico confirmado tenían puntuaciones poligénicas mucho más altas para afecciones raras del desarrollo neurológico que las que habían sido diagnosticadas a través de una mutación genética definible.

El estudio también encontró evidencias convincentes de que ambos padres de un individuo contribuyen genéticamente al riesgo de enfermedad. En concreto, se observó una correlación negativa entre el número de variantes dañinas raras en las regiones codificantes (exones) del genoma de uno de los padres y las puntuaciones poligénicas del otro padre en cuanto a su nivel más alto de logros educativos y rendimiento cognitivo. Esta correlación se observó en casos en los que no se identificó claramente una mutación muy perjudicial y relevante en los niños afectados. Se ha planteado la hipótesis de que la capacidad cognitiva general es un marcador de la resistencia del cerebro a las agresiones, como lesiones o exposiciones, que afectan negativamente al desarrollo cerebral, y de la aptitud (la capacidad de sobrevivir y reproducirse); estos resultados respaldan estas ideas.

Una limitación de los hallazgos de Huang y sus colegas es la incapacidad conocida de las técnicas que se utilizaron para adquirir datos genómicos (secuenciación del genoma completo y secuenciación dirigida de exones) para capturar de manera efectiva ciertos tipos de mutaciones, como las repeticiones expandidas de secuencias de ADN. Este tipo de mutaciones se detectan mejor con tecnologías de secuenciación de ADN más nuevas y completas, como los enfoques de secuenciación de lectura larga. Una proporción considerable de personas que actualmente carecen de un diagnóstico genético podrían recibirlo mediante la aplicación de estos métodos más nuevos. Con el tiempo, los puntajes poligénicos podrían convertirse en una necesidad absoluta para la genética médica.

Huang y sus colegas también investigaron los mecanismos por los cuales las puntuaciones poligénicas influyen en las condiciones del desarrollo neurológico. Para ello, los investigadores aplicaron un método llamado prueba de desequilibrio de transmisión poligénica para estimar si los individuos con una condición rara del desarrollo neurológico pero sin un diagnóstico genético heredan una cantidad desproporcionada de riesgo de enfermedad de variante común de sus padres no afectados. Los autores encontraron evidencias que sugieren que existe una transmisión desproporcionadamente alta del riesgo poligénico de condiciones raras del desarrollo neurológico de padres no afectados a hijos. Este efecto fue grande y estadísticamente significativo en familias con niñas afectadas, pero no se detectó en familias con niños afectados. Sin embargo, esta transmisión es compleja: aunque el riesgo poligénico de condiciones raras del desarrollo neurológico puede ser heredado directamente por la descendencia, las puntuaciones poligénicas para rasgos como el logro educativo y el rendimiento cognitivo no mostraron efectos genéticos directos en los hijos. En cambio, las variantes genéticas para estos rasgos que estaban presentes en los padres, pero que no se transmitieron al niño, se correlacionaron con el riesgo del niño de desarrollar una condición del desarrollo neurológico. Esto sugiere que los antecedentes genéticos de los padres podrían ejercer un efecto genético indirecto, posiblemente a través de la conducta de los padres o del entorno familiar. Sin embargo, debe enfatizarse que este tipo de efecto indirecto podría ser específico del logro educativo y los rasgos cognitivos, y no relevante para otros rasgos.

Un análisis de particular interés fue el examen de cómo se comparten los efectos genéticos entre las condiciones psiquiátricas y del desarrollo neurológico. Debido a que existen relaciones complejas entre las condiciones psiquiátricas y el logro educativo, Huang et al. ajustaron los efectos de la genética del rendimiento cognitivo y el logro educativo para cada condición psiquiátrica que analizaron. Sus resultados confirman que existe una correlación genética moderada entre las condiciones raras del desarrollo y la esquizofrenia. También encontraron que la correlación genética aparente entre las condiciones del desarrollo neurológico y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) desaparece después del ajuste por el logro educativo. Estos resultados son interesantes, ya que confirman firmemente los vínculos conocidos para la esquizofrenia, pero no confirman lo que los investigadores creían que sabían sobre el TDAH. Después de realizar correcciones en función del nivel educativo, los autores también encontraron correlaciones genéticas que sugieren que podría haber una base neurológica para la anorexia nerviosa y el trastorno bipolar, un hallazgo que, a primera vista, puede resultar sorprendente, pero que es coherente con los hallazgos clínicos de estas afecciones.

Los autores hacen un esfuerzo encomiable para explicar sus hallazgos mediante la inclusión de un documento de “preguntas frecuentes”, que desarrollaron con un panel de participación compuesto por miembros del público y participantes del estudio. Esto significa que su estudio es particularmente accesible para familias y médicos que podrían no estar familiarizados con los complejos métodos de epidemiología genética que utilizan Huang y sus colegas.

Este estudio representa un avance significativo en la comprensión de la base genética de las afecciones raras del desarrollo neurológico. Al arrojar luz sobre la contribución de las variantes genéticas comunes, especialmente para las personas que aún no tienen un diagnóstico genético, esta investigación tiene el potencial de mejorar las vidas de las personas y las familias afectadas por estas afecciones. Los hallazgos también destacan la necesidad urgente de considerar las variantes genéticas tanto raras como comunes en la investigación genética, el diagnóstico y el tratamiento del desarrollo neurológico y otras afecciones raras y complejas.

Aunque las enfermedades raras del neurodesarrollo tienen un gran componente mendeliano, las variantes genéticas comunes también contribuyen al riesgo. Sin embargo, se sabe poco sobre cómo se distribuye este riesgo poligénico entre los pacientes con estas afecciones y sus padres, ni sobre su interacción con variantes raras. Tampoco está claro si el trasfondo poligénico afecta el riesgo directamente a través de alelos transmitidos de padres a hijos, o si los efectos genéticos indirectos mediados por el entorno familiar también juegan un papel. Qin Qin Huang y sus muchos colaboradores abordaron estas preguntas utilizando datos genéticos de 11 573 pacientes con trastornos raros del desarrollo neurológico, 9128 de sus padres y 26 869 controles. Las variantes comunes explicaron alrededor del 10% de la varianza en el riesgo. Los pacientes con un diagnóstico monogénico tuvieron un riesgo poligénico significativamente menor que los que no lo tenían, lo que respalda un modelo de umbral de responsabilidad. Una puntuación poligénica para trastornos del desarrollo neurológico mostró solo un efecto genético directo. Por el contrario, las puntuaciones poligénicas para el logro educativo y el rendimiento cognitivo no mostraron un efecto genético directo, pero los alelos no transmitidos en los padres se correlacionaron con el riesgo del niño, posiblemente debido a efectos genéticos indirectos y/o la variedad parental para estos rasgos. De hecho, como se esperaba en el caso de la distribución parental, los autores demostraron que la predisposición a sufrir trastornos del desarrollo neurológico por variantes comunes está correlacionada con el componente de riesgo de las variantes raras. Estos hallazgos indican que los estudios futuros deberían investigar el posible papel y la naturaleza de los efectos genéticos indirectos en los trastornos del desarrollo neurológico raros, y considerar la contribución de las variantes comunes y raras simultáneamente al estudiar los fenotipos relacionados con la cognición.

Gerome Breen. *Nature*, 20 Nov, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03554-4>  
Huang, Q.Q., Wigdor, E.M., Malawsky, D.S. et al. Examining the role of common variants in rare neurodevelopmental conditions. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08217-y>.

## Críticas a la edición hereditaria del genoma en África

---

Los investigadores han expresado su preocupación después de que Sudáfrica actualizara sus directrices éticas de investigación en salud para incluir una nueva sección sobre la edición hereditaria (o de la línea germinal) del genoma humano. Los científicos dicen que esto podría poner al país un paso más cerca de aceptar la controvertida técnica, que implica la introducción de cambios genéticos en el esperma, los óvulos o los embriones, de modo que las modificaciones se transmitan a través de generaciones sucesivas. Las directrices éticas de investigación se actualizaron en mayo, pero la noticia se hizo más conocida el mes pasado.

Actualmente, ningún país permite explícitamente la edición hereditaria del genoma humano en entornos clínicos. No está claro hasta qué punto se consultó a la comunidad científica de Sudáfrica sobre los cambios.

*Nature* ha solicitado comentarios al departamento de salud de Sudáfrica, que publicó las directrices revisadas, y al Consejo Nacional de Ética de la Investigación en Salud, un organismo legal bajo la Ley Nacional de Salud, que las redactó, pero no ha recibido respuesta.

“La decisión de modificar las Directrices sudafricanas de ética en la investigación sanitaria para facilitar la investigación para crear niños modificados genéticamente es desconcertante”, dice Françoise Baylis, bioeticista de la Universidad de Dalhousie en Halifax, Canadá, que escribió sobre el cambio en un artículo en *The Conversation*. “No conozco ningún otro país que permita explícitamente este tipo de investigación y no puedo entender por qué Sudáfrica querría ser el primero en hacerlo”, añade Baylis, que también es miembro del comité asesor de la Organización Mundial de la Salud para el desarrollo de normas globales para la gobernanza y la supervisión de la edición del genoma humano.

Existe un consenso internacional entre los investigadores de que la práctica no es aceptable en el ámbito clínico. Dicha edición podría prevenir enfermedades hereditarias, como la fibrosis quística y la anemia falciforme, pero plantea importantes preocupaciones éticas y desafíos de seguridad.

En 2018, He Jiankui, un biofísico que entonces trabajaba en la Universidad de Ciencia y Tecnología del Sur de China en Shenzhen, afirmó haber ayudado a crear los primeros bebés del mundo con genoma editado. Esto provocó una protesta mundial. Fue encarcelado en 2020 por “práctica médica ilegal”.

En 2019, un grupo internacional de especialistas en ética e investigadores pidió una moratoria sobre el uso clínico de la edición del genoma humano hereditario, que fue apoyada por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. El comité organizador de la tercera cumbre internacional sobre edición del genoma humano dijo en 2023 que la edición del genoma humano hereditario “sigue siendo inaceptable en este momento”.

Las directrices anteriores de Sudáfrica de 2015 tenían una sección relativamente pequeña sobre la investigación genómica. En la última versión, se ha añadido una nueva sección sobre la edición del genoma humano hereditario. El texto actualizado dice que la edición del genoma humano hereditario debe tener una “justificación científica y médica clara y convincente, centrada en la prevención de trastornos genéticos graves y la inmunidad contra enfermedades graves”, ser transparente, obtener el consentimiento informado de todas las partes y tener una estricta supervisión ética. “Los beneficios potenciales para los individuos y la sociedad deben superar los riesgos y las incertidumbres”, dicen las directrices.

Además, los investigadores deben “comprometerse a realizar un seguimiento continuo de los individuos nacidos como resultado de [la edición genética hereditaria] para evaluar su salud, bienestar y posibles consecuencias imprevistas”.

Las directrices señalan que los investigadores deben cumplir con todas las leyes pertinentes que rigen este tipo de investigación. Sin embargo, existen diferentes opiniones sobre si la ley de Sudáfrica, la Ley Nacional de Salud, realmente permite la edición genética hereditaria.

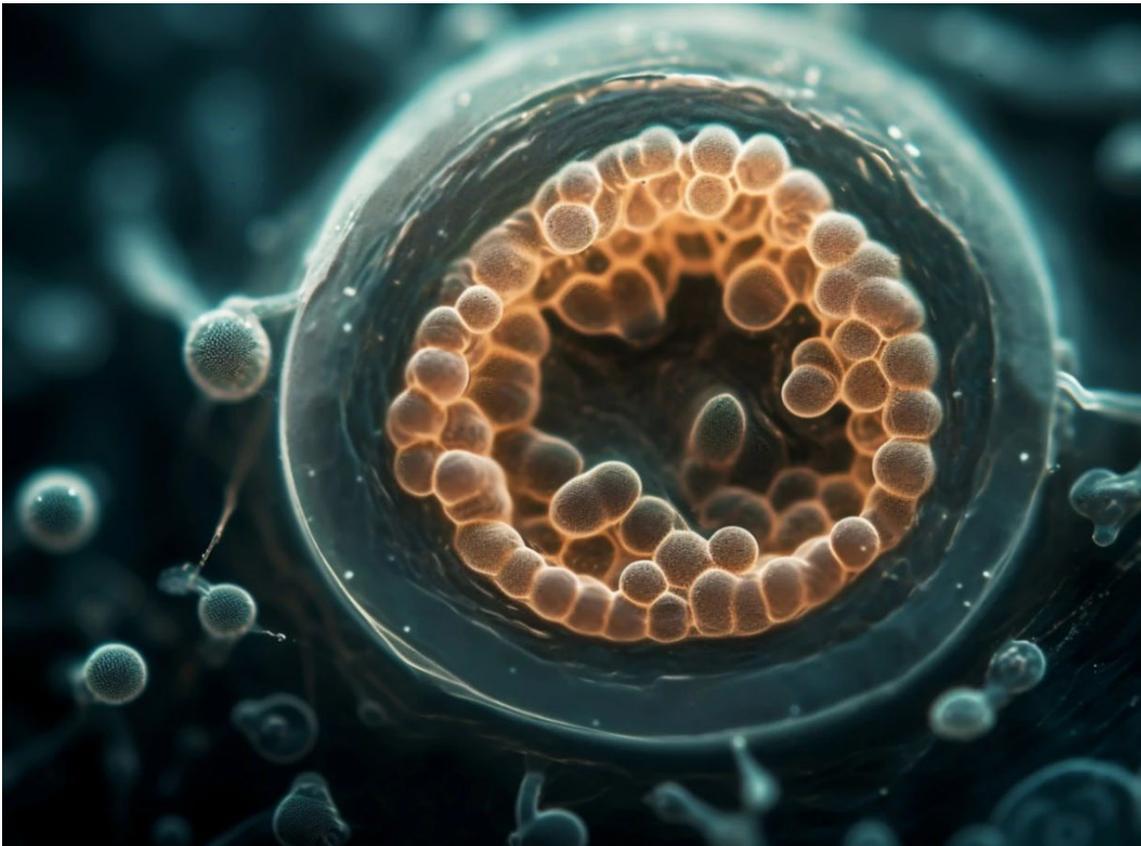


Ilustración de un embrión humano en la etapa de blastocisto, entre cinco y nueve días después de la fecundación. Crédito: Juan Gaertner/Science Photo Library. Nature, 7 noviembre, 2024.

*Sarah Wild. Will South Africa become first country to accept controversial form of human genome editing? Nature, 7 Nov. 2024.*

# Los genetistas deberían preocuparse por la infertilidad masculina

---

El uso generalizado de la reproducción asistida médicamente fomenta la falsa impresión de que no es importante conocer las causas subyacentes de la infertilidad masculina. Sin embargo, para mejorar la salud reproductiva y a largo plazo de los hombres, así como la salud de su descendencia, son esenciales los estudios genéticos a gran escala. Por lo tanto, la genómica reproductiva debería implementarse en los diagnósticos lo antes posible.

La *Male Reproductive Health Initiative* (MRHI), un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), publicó recientemente una recomendación de expertos que analiza la investigación y la medicina andrológica y sugiere varias áreas que más necesitan recursos. **Joris A. Veltman** y **Frank Tüttelmann** destacan aspectos importantes de esta recomendación relacionados con el papel de la genética en el diagnóstico de la infertilidad masculina y en la mejora de nuestra comprensión de la espermatogénesis humana.

La infertilidad masculina es un problema de salud global: hasta el 17% de los hombres en todo el mundo son infértiles, y los mecanismos moleculares en su mayoría son desconocidos. Por su propia naturaleza, la infertilidad masculina no puede heredarse sin el uso de la reproducción médicamente asistida (MAR). Sin embargo, la variación genética heredada y *de novo* tiene un papel importante en las formas graves de infertilidad masculina. Por ejemplo, los defectos cuantitativos de los espermatozoides de la azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado) y la oligozoospermia grave (recuento total de espermatozoides de <10 millones) pueden ser resultado de una variedad de factores genéticos, incluidas anomalías cromosómicas, como el síndrome de Klinefelter (cariotipo 47, XXY), microdeleciones del factor de azoospermia del cromosoma Y (AZF), mutaciones de un solo gen que conducen a trastornos monogénicos (por ejemplo, en CFTR) o variantes genéticas que afectan la espermatogénesis (por ejemplo, en FSHB, que afectan la regulación endocrina). Sin embargo, a diferencia de otros trastornos, incluidas la mayoría de las enfermedades raras y los cánceres, no se han implementado enfoques genómicos de vanguardia en el diagnóstico de la infertilidad masculina. Las pautas de práctica aún recomiendan procedimientos genéticos obsoletos, como el cariotipo y la secuenciación de Sanger para un conjunto muy limitado de genes. En consecuencia, los hombres infértiles y sus parejas generalmente son tratados como un grupo uniforme para el que se utiliza MAR para evitar un déficit fisiológico sin identificar y potencialmente tratar la causalidad subyacente. La falta de información genética también impide a los médicos predecir si la MAR tendrá éxito, evaluar el riesgo de transmitir la infertilidad (u otros riesgos) a la descendencia y proporcionar información sobre las comorbilidades (potencialmente prevenibles) en los hombres infértiles.

La investigación en genética de la infertilidad masculina actualmente la lleva a cabo un pequeño grupo de científicos, que experimentan una falta de financiación y de participación de los pacientes. Los organismos financieros y políticos recién han comenzado a reconocer la reproducción humana y la infertilidad como temas de relevancia a escala poblacional y los pacientes afectados aún enfrentan muchos tabúes, a menudo incluso dentro de sus propias familias. Por lo tanto, individualmente, es difícil para cada grupo de investigación avanzar en el campo, dada la amplia heterogeneidad genética observada en diferentes presentaciones de infertilidad masculina. Una evaluación reciente de la validez clínica mostró que la calidad de la evidencia de una relación gen-enfermedad varía mucho en la literatura sobre genética de la infertilidad masculina, y las pautas internacionales para la nomenclatura e interpretación de las variantes secuenciadas a menudo no se siguen. Sin embargo, los grupos de investigación colaboran cada vez más de manera formal e informal, por ejemplo, en el marco del Consorcio Internacional de Genómica de la Infertilidad Masculina (IMIGC, por sus siglas en inglés). El IMIGC ha impulsado y fomentado varios estudios colaborativos a gran escala, identificando diversas causas autosómicas recesivas y monogénicas del cromosoma X y destacando el papel de las mutaciones *de novo* en la infertilidad masculina. Además, compartir datos e información clínica ayuda a identificar relaciones más sólidas entre genes y enfermedades, lo que da como resultado un conjunto más fiable de genes relevantes para el diagnóstico. A través de la investigación colaborativa, también se han hecho recomendaciones para estandarizar la fenotipificación clínica e implementar enfoques genómicos en los diagnósticos de rutina.

La identificación del diagnóstico genético molecular es de suma importancia para el hombre afectado y su pareja, ya que proporciona claridad y resolución definitivas. En el contexto de la toma de decisiones clínicas, los diagnósticos genéticos pueden tener un valor sustancial; por ejemplo, las deleciones completas de AZFa/b/c en el brazo largo del cromosoma Y predicen de manera fiable la tasa de éxito de recuperación de espermatozoides durante la extracción de espermatozoides testiculares (TESE), que puede ser tan alta como el 50% (en hombres hemicigotos para una deleción completa de AZFc) o casi cero (cuando se identifica una deleción completa de AZFa, AZFb o AZFbc). Los diagnósticos monogénicos descritos recientemente también pueden predecir el éxito de la TESE, pero los tamaños de muestra reducidos impiden pronósticos precisos, como fue el caso al comienzo de las pruebas de AZF en la década de 1990. Además, las mutaciones en el gen AURKC indican que los espermatozoides no son aptos para lograr un embarazo viable incluso a través de MAR, mientras que las deleciones homocigóticas en el gen CATSPER indican la necesidad de una inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Finalmente, las variantes patógenas, como en el gen DNAH1, pueden causar múltiples anomalías morfológicas de los flagelos de los espermatozoides (MMAF), que pueden conducir a la infertilidad y requieren la activación de los ovocitos durante MAR.

La identificación de las bases genéticas de la infertilidad masculina permite a los médicos evaluar y asesorar a los hombres y sus familias sobre los posibles riesgos para la salud más allá de la infertilidad y la eficiencia de MAR. De hecho, la infertilidad masculina se ha denominado el "canario en la mina de carbón" para la salud masculina en general, ya que varios estudios han identificado asociaciones entre la infertilidad y un mayor riesgo de desarrollar otras afecciones de salud como hipertensión, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, trastornos autoinmunes y varios tipos de cáncer. En consecuencia, las pruebas genéticas para la infertilidad podrían ayudar a identificar posibles comorbilidades e informar sobre estrategias de atención médica preventiva. Finalmente, solo si comprendemos los mecanismos moleculares de la infertilidad masculina podremos desarrollar opciones de tratamiento, como la corrección de variantes genéticas en células madre testiculares o durante la espermatogénesis *in vitro*.

Las parejas infértiles tienen las mismas preguntas que muchos otros pacientes que visitan a los genetistas clínicos: ¿por qué soy infértil?, ¿qué se puede hacer al respecto?, ¿qué otros riesgos para la salud tengo? y ¿cuál es el riesgo de transmitir mi infertilidad? Para responder a estas preguntas, las personas con infertilidad merecen tener acceso a servicios genéticos asequibles y de última generación. Necesitamos intensificar y aplicar la secuenciación diagnóstica del exoma o del genoma a las personas con infertilidad masculina grave e inexplicable, que ya agregará un 5-10% al rendimiento diagnóstico por encima de los estándares actuales. Además, la amplia difusión de la secuenciación del exoma o del genoma para fines diagnósticos brindará oportunidades para realizar descubrimientos genómicos, como ha ocurrido con otras enfermedades genéticas, lo que aumentará aún más el rendimiento diagnóstico y la relevancia de la genómica en la infertilidad masculina. Para aumentar aún más la relevancia de las pruebas genéticas, necesitamos estudios de seguimiento a largo plazo de hombres infértiles y su descendencia para recopilar información crucial sobre su salud y los vínculos potenciales con las causas genéticas subyacentes. Para ello, necesitamos establecer una red de registros nacionales y biobancos con información clínica y de estilo de vida estandarizada. Los andrólogos, especialistas en medicina reproductiva, endocrinólogos, genetistas moleculares y clínicos, así como los genómicos computacionales, deben trabajar en equipos multidisciplinarios para resolver este desafío en la genómica reproductiva, como se está haciendo con otras enfermedades genéticas.

Encontrar las causas genéticas que subyacen a la infertilidad masculina es esencial para el diagnóstico de los pacientes y para responder a muchas preguntas de investigación pendientes. Dichas preguntas se relacionan con nuestro conocimiento básico de la espermatogénesis y la reproducción humanas en general, así como con los vínculos entre la variación genética, el estilo de vida y los factores ambientales que tienen un efecto sobre la fertilidad.

*Kimmins, S. et al. Frecuencia, morbilidad y equidad: argumentos a favor de una mayor investigación sobre la fertilidad masculina. Nat. Rev. Urol. 21, 102–124 (2024).*

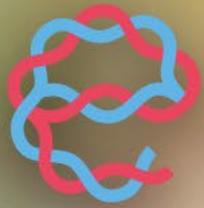
*Veltman, J.A., Tüttelmann, F. Why geneticists should care about male infertility. Nat Rev Genet 25, 823–824 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00773-3>*

# Cuantificación de la restricción en el genoma mitocondrial humano

---

El ADN mitocondrial (ADNmt) tiene un papel importante, aunque a menudo pasado por alto, en la salud y la enfermedad. Los modelos de restricción cuantifican la eliminación de la variación perjudicial de la población mediante la selección y representan herramientas poderosas para identificar la variación genética que subyace a los fenotipos humanos. Sin embargo, los modelos de restricción nuclear no son aplicables al ADNmt, debido a sus características distintivas. **Nicole J. Lake, Kaiyue Ma, Wei Liu, Stephanie L. Battle, Kristen M. Laricchia, Grace Tiao y colegas** describen el desarrollo de un modelo de restricción del genoma mitocondrial y su aplicación a la Base de Datos de Agregación Genómica (gnomAD), un conjunto de datos poblacionales a gran escala que informa la variación del ADNmt en 56 434 participantes humanos. Específicamente, analizan la restricción comparando la variación observada en gnomAD con la esperada en condiciones de neutralidad, que se calculó utilizando un modelo mutacional del ADNmt y datos observados del nivel máximo de heteroplasmia. Los resultados destacan una fuerte disminución de la variación esperada, lo que sugiere que muchas variantes deletéreas del ADNmt permanecen sin detectar. Para ayudar a su descubrimiento, calcularon métricas de restricción para cada proteína mitocondrial, gen de ARNt y ARNr, que revelaron un rango de intolerancia a la variación. Caracterizaron aún más las regiones más restringidas dentro de los genes a través de la restricción regional e identificaron los sitios más restringidos dentro de todo el genoma mitocondrial a través de la restricción local, que mostró un enriquecimiento de la variación patógena. La restricción también se agrupó en estructuras tridimensionales, lo que proporcionó información sobre dominios funcionalmente importantes y su relevancia para la enfermedad. En particular, identificaron la restricción en sitios que a menudo se pasan por alto, incluidos el ARNr y las regiones no codificantes. Por último, demostraron que estas métricas pueden mejorar el descubrimiento de la variación perjudicial que subyace a fenotipos raros y comunes.

*Lake, N.J., Ma, K., Liu, W. et al. Quantifying constraint in the human mitochondrial genome. Nature 635, 390–397 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08048-x>*



eurospes  
health



# Epigenética

## HDAC6 detecta la abundancia de valina para regular el daño del ADN

---

Como aminoácido ramificado esencial, la valina es fundamental para la síntesis de proteínas, el comportamiento neurológico, la hematopoyesis y la progresión de la leucemia. Sin embargo, el mecanismo por el cual se detecta la abundancia de valina celular para funciones celulares posteriores aún no está definido. **Jiali Jin, Tong Meng, Yuanyuan Yu, Shuheng Wu, Chen-Chen Jiao, Sihui Song y colegas** identificaron la histona desacetilasa 6 humana (HDAC6) como un sensor de valina al unirse directamente a la valina a través de un dominio de repetición SE14 específico de primates. El transporte de núcleo y citoplasma de la HDAC6 humana, pero no de la de ratón, está estrechamente controlado por los niveles intracelulares de valina. La privación de valina conduce a la retención de HDAC6 en el núcleo e induce daño al ADN. Mecánicamente, HDAC6 localizada en el núcleo se une y desacetila la translocación diez-once 2 (TET2) para iniciar la desmetilación activa del ADN, que promueve el daño al ADN a través de la escisión impulsada por la ADN glicosilasa de timina. La restricción de valina en la dieta inhibe el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto y de xenoinjerto derivado de pacientes, y mejora la eficacia terapéutica de los inhibidores de PARP. En conjunto, este estudio identifica a HDAC6 como un sensor de valina que media la desmetilación activa del ADN y el daño del ADN en respuesta a la privación de valina y destaca el potencial de la restricción de valina en la dieta para el tratamiento del cáncer.

*Jin, J., Meng, T., Yu, Y. et al. Human HDAC6 senses valine abundance to regulate DNA damage. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08248-5>*

## Mecanismos de lectura y escritura de la ubiquitinación de H2A por el complejo represor 1 de Polycomb en herencia epigenética

---

La herencia epigenética de los dominios silenciosos de la cromatina es fundamental para la memoria celular durante la embriogénesis, pero debe superar la dilución de las modificaciones represivas de las histonas durante la replicación del ADN. Una de estas modificaciones, la monoubiquitinación de la lisina 119 de la histona H2A (H2AK119Ub), necesita ser restablecida por la ligasa E3 del complejo represor 1 de Polycomb (PRC1) para restaurar el dominio silencioso de Polycomb. Sin embargo, el mecanismo exacto detrás de esta restauración sigue siendo desconocido. **Victoria Godínez López, Marco Igor Valencia-Sánchez, Stephen Abini-Agbomson, Jonathan F. Thomas y colegas**, combinando la criomicroscopía electrónica (crio-EM) y los enfoques funcionales, caracterizaron el mecanismo de lectura y escritura del RYBP que contiene PRC1 no canónico (ncPRC1RYBP). Este mecanismo, que funciona como un ciclo de retroalimentación positiva en la regulación epigenética, enfatiza el papel fundamental de ncPRC1RYBP en la restauración de H2AK119Ub. Observaron una unión asimétrica de ncPRC1RYBP a los nucleosomas de H2AK119Ub, guiada en parte por el dominio de dedo de zinc N-terminal de RYBP que se une a H2AK119Ub residual en la cromatina naciente. Este reconocimiento posiciona los dominios RING de RING1B y BMI1 en el lado del nucleosoma no modificado, lo que permite el reclutamiento de la enzima E2 para ubiquitinar H2AK119 dentro del mismo nucleosoma (lectura-escritura intranucleosomal) o entre nucleosomas (lectura-escritura internucleosomal). En conjunto, estos hallazgos brindan información estructural y mecanicista clave sobre la interacción dinámica de la regulación epigenética, destacando la importancia de ncPRC1RYBP en la restauración de H2AK119Ub para mantener los dominios represivos de la cromatina.

*López, V.G., Valencia-Sánchez, M.I., Abini-Agbomson, S. et al. Read-write mechanisms of H2A ubiquitination by Polycomb repressive complex 1. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08183-5>*

## Dinámicas multiómicas 3D temporalmente distintas en el cerebro humano en desarrollo

---

El hipocampo y la corteza prefrontal humanos desempeñan papeles críticos en el aprendizaje y cognición, pero las características moleculares dinámicas de su desarrollo siguen siendo enigmáticas. **Matthew G. Heffel, Jingtian Zhou, Yi Zhang, Dong-Sung Lee, Kangcheng Hou, Oier Pastor-Alonso, Kevin D. Abuhanna, Joseph Galasso, Colin Kern y colegas** investigaron la reorganización conformacional epigenómica y tridimensional de la cromatina durante el desarrollo del hipocampo y la corteza prefrontal, utilizando más de 53 000 perfiles conjuntos de un solo núcleo de conformación de cromatina y metilación de ADN generados por secuenciación de un solo núcleo metil-3C (snm3C-seq3). La remodelación de la metilación del ADN está separada temporalmente de la dinámica de la conformación de la cromatina. Utilizando enfoques de perfilado de células individuales y de imágenes multimodales de moléculas individuales, descubrieron que las interacciones de cromatina de corto alcance se enriquecen en las neuronas, mientras que las interacciones de largo alcance se enriquecen en las células gliales y los tejidos no cerebrales. Reconstruyeron los programas reguladores del desarrollo y la diferenciación de los tipos celulares y encontraron variantes comunes presuntamente causales de la esquizofrenia que se superponen fuertemente con regiones reguladoras específicas de cada tipo celular y conectadas por bucles de cromatina. Estos datos proporcionan recursos multimodales para estudiar la dinámica reguladora de los genes en el desarrollo cerebral y demuestran que la multiómica tridimensional de células individuales es un enfoque poderoso para diseccionar los *loci* de riesgo neuropsiquiátrico.

*Heffel, M.G., Zhou, J., Zhang, Y. et al. Temporally distinct 3D multi-omic dynamics in the developing human brain. Nature 635, 481–489 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08030-7>*



euroespes  
health

# Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

## Los bichos de tus amigos enriquecen tu microbioma

---

Tus amigos moldean tu microbioma, y también lo hacen sus amigos. Un análisis de casi 2000 personas que viven en aldeas remotas de Honduras revela quién transmite microorganismos intestinales a quién. Una comida compartida, un beso en la mejilla: estos actos sociales unen a las personas y también a sus microbiomas. Cuanto más interactúan las personas, más similar es la composición de sus microorganismos intestinales, incluso si las personas no viven en el mismo hogar, según muestra un estudio.

El estudio también descubrió que el microbioma de una persona está moldeado no solo por sus contactos sociales, sino también por las conexiones de estos contactos sociales. El trabajo es uno de varios estudios que plantean la posibilidad de que las condiciones de salud puedan estar moldeadas por la transmisión del microbioma entre individuos, no solo por la dieta y otros factores ambientales que afectan la flora intestinal.

En la búsqueda de comprender qué configura el microbioma de una persona, las interacciones sociales son “definitivamente una pieza del rompecabezas que creo que ha estado faltando hasta hace poco”, dice la microbióloga Catherine Robinson de la Universidad de Oregon en Eugene, que no participó en el trabajo.

La investigación fue publicada en *Nature* el 20 de noviembre. El estudio tiene sus raíces en una investigación publicada hace casi 20 años que investigó cómo se propaga la obesidad en las redes sociales. Se sabe que ciertos virus y bacterias que se encuentran en el microbioma intestinal cambian el riesgo de obesidad de una persona, y el científico social Nicholas Christakis se preguntó si los amigos se transmiten estos microbios entre sí además de influir en los hábitos alimentarios de los demás. “Esta era una idea que no podía dejar pasar”, dice Christakis, que trabaja en la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut.

Desde entonces, varias publicaciones han sugerido que las interacciones sociales configuran el microbioma intestinal. **Christakis y sus colegas** viajaron a las selvas de Honduras para contribuir a esta literatura emergente. Allí, mapearon las relaciones sociales y analizaron los microbiomas de personas que viven en 18 aldeas aisladas, donde las interacciones son principalmente cara a cara y las personas tienen una exposición mínima a alimentos procesados y antibióticos, que pueden alterar la composición del microbioma.

Los cónyuges y las personas que viven en la misma casa comparten hasta el 13.9% de las cepas microbianas en sus intestinos, pero incluso las personas que no comparten techo pero habitualmente pasan tiempo libre juntas comparten el 10%. Por el contrario, las personas que viven en la misma aldea pero que no tienden a pasar tiempo juntas comparten solo el 4%. También hay evidencias de cadenas de transmisión: los amigos de amigos comparten más cepas de las que se esperaría por casualidad.

Los resultados aportan profundidad a la comprensión científica de lo que configura el microbioma, en parte porque el equipo estudió subespecies de microbios intestinales, dice la microbióloga Mireia Valles-Colomer de la Universidad Pompeu Fabra en Barcelona, que no participó en el trabajo. Los contactos sociales pueden compartir la misma especie microbiana por casualidad, pero es mucho menos probable que compartan las mismas cepas a menos que se las hayan transmitido entre sí.

Investigaciones como esta “están cambiando completamente la forma en que pensamos”, porque sugieren que los factores de riesgo de enfermedades relacionadas con el microbioma, como la hipertensión y la depresión, podrían transmitirse de persona a persona a través de sus microbiomas, dice el biólogo computacional Nicola Segata de la Universidad de Trento en Italia.

En el caso de la depresión, que puede ser difícil de tratar, la combinación de terapias existentes con tratamientos dirigidos al microbioma podría mejorar la atención, dice Valles-Colomer. Pero las personas no deberían evitar las interacciones sociales por miedo a “contagiarse” de los microbiomas de los demás. Las interacciones sociales pueden propagar componentes de microbiomas saludables y tener otros innumerables beneficios.

Cuando los humanos se reúnen en redes sociales cara a cara, crean un entorno social extendido que permite la exposición al microbioma de otros, lo que da forma a la composición y diversidad del microbioma a nivel individual y poblacional. **Francesco Beghini, Jackson Pullman, Marcus Alexander, Shivkumar Vishnempet Shridhar, Drew Prinster, Adarsh Singh, Rigoberto Matute Juárez, Edoardo M. Airoidi, Ilana L. Brito y Nicholas A. Christakis** utilizaron un mapeo integral de redes sociales y datos detallados de secuenciación del microbioma en 1787 adultos en 18 pueblos aislados de Honduras para investigar la relación entre la estructura de la red y la composición del microbioma intestinal. Utilizando datos tanto a nivel de especie como a nivel de cepa, demostraron que el intercambio microbiano ocurre entre muchos tipos de relaciones, incluidas en particular las conexiones no familiares y no domésticas. Además, el intercambio de cepas se extiende a las conexiones sociales de segundo grado, lo que sugiere la relevancia de la red más amplia de una persona. También observaron que las personas socialmente centrales son más similares microbiológicamente al pueblo en general que las personas socialmente periféricas. Entre 301 personas cuyo microbioma se volvió a medir 2 años después, observaron una mayor convergencia en el intercambio de cepas en co-aldeanos conectados frente a co-aldeanos no conectados similares. Los grupos de especies y cepas ocurren dentro de grupos de personas en redes sociales de aldeas, lo que significa que las redes sociales proporcionan los nichos sociales dentro de los cuales se manifiestan la biología del microbioma y el impacto fenotípico.

*Saima Sidikdoi. Nature, Nov 2024. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03804-5>*

*Beghini, F., Pullman, J., Alexander, M. et al. Gut microbiome strain-sharing within isolated village social networks. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08222-1>*



## Epitelio corneal de células madre pluripotentes para cirugía de trasplante en Japón

---

La pérdida de células madre epiteliales corneales del limbo en el borde de la córnea tiene graves consecuencias para la visión, y las manifestaciones patológicas de una deficiencia de células madre limbares (LSCD) son difíciles de tratar. En este artículo, hasta donde sabemos, los autores informan sobre el primer uso en el mundo de láminas de células epiteliales corneales derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas (iPSC, por sus siglas en inglés) para tratar la LSCD.

Este estudio clínico no aleatorizado, de un solo brazo, involucró cuatro ojos de cuatro pacientes con LSCD en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario de Osaka. Se incluyeron una mujer de 44 años con LSCD idiopática (paciente 1), un hombre de 66 años con penfigoide de la membrana mucosa ocular (paciente 2), un hombre de 72 años con LSCD idiopática (paciente 3) y una mujer de 39 años con necrosis epidérmica tóxica (paciente 4). Se trasplantaron láminas de células epiteliales corneales (iCEPS) humanas alogénicas derivadas de iPSC en los ojos afectados. Esto se hizo secuencialmente en dos series de cirugías con incompatibilidad de HLA, en las que los pacientes 1 y 2 recibieron ciclosporina en dosis bajas y los pacientes 3 y 4 no. La medida de resultado principal fue la seguridad, determinada por los eventos adversos. Estos se controlaron de forma continua durante el período de seguimiento de 52 semanas y durante un período adicional de control de seguridad de 1 año. También se registraron los resultados secundarios, que reflejan la eficacia.

Los pacientes fueron incluidos entre el 17 de junio de 2019 y el 16 de noviembre de 2020. Hubo 26 eventos adversos durante el período de seguimiento de 52 semanas (que consistieron en 18 eventos leves y uno moderado en los ojos tratados, y siete eventos no oculares leves), con nueve registrados en el período adicional de monitoreo de seguridad de 1 año. No se produjeron eventos adversos graves, como tumorigénesis o rechazo clínico, durante todo el período de observación de 2 años. A las 52 semanas, las medidas secundarias de eficacia mostraron que el estadio de la enfermedad había mejorado, la agudeza visual a distancia corregida había mejorado y la opacificación corneal había disminuido en todos los ojos tratados. Los defectos epiteliales corneales, los síntomas subjetivos, las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida y la neovascularización corneal mejoraron en su mayoría o no cambiaron. En general, los resultados de eficacia beneficiosos logrados para los pacientes 1 y 2 fueron mejores que los logrados para los pacientes 3 y 4.

Se encontró que el trasplante de iCEPS para LSCD era seguro durante todo el período del estudio.

La córnea del ojo está recubierta por un epitelio estratificado que es esencial para la visión. En el limbo (una zona anatómica situada en el borde de la córnea donde se une a la esclerótica (la parte blanca del ojo)), el epitelio corneal contiene un reservorio de células madre, que se encuentran en la base. Estas células proliferan para proporcionar un suministro continuo de células epiteliales a la córnea central, manteniendo su estado saludable. Las células madre epiteliales del limbo corneal son altamente proliferativas, expresan el factor de transcripción p63 y exhiben capacidades de formación de holoclonos. En ausencia de ellas, o cuando hay un número insuficiente, los pacientes sufren una afección conocida como deficiencia de células madre del limbo (LSCD). Una LSCD unilateral suele estar asociada a etiologías adquiridas no inmunomediadas, como traumatismos oculares causados por quemaduras térmicas o químicas. Las LSCD bilaterales pueden ser causadas por etiologías adquiridas primarias inmunomediadas (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson o penfigoide de la membrana mucosa ocular) o enfermedades idiopáticas o hereditarias, como la aniridia congénita. Cualquiera sea su origen, una LSCD generalmente conduce a la envoltura de la superficie corneal por tejido conjuntival fibrótico y una consiguiente pérdida de visión. El tratamiento de una LSCD requiere la optimización de la superficie ocular y la posterior eliminación quirúrgica del tejido cicatricial conjuntival de la superficie corneal, seguida de un injerto de tejido epitelial corneal funcional. La elección del material del injerto depende del tipo de enfermedad. En el caso de los pacientes con una LSCD unilateral, se deben considerar inicialmente los procedimientos de trasplante autólogo, ya que tienden a generar una mejor supervivencia del injerto a largo plazo.

*Soma et al. Induced pluripotent stem-cell-derived corneal epithelium for transplant surgery: a single-arm, open-label, first-in-human interventional study in Japan. The Lancet, Volume 404, Issue 10466, 1929 – 1939, 2024.*

## La salud de las personas desplazadas

---

En comparación con los refugiados transfronterizos, las personas desplazadas internamente reciben poca atención, a pesar de sus graves necesidades de salud.

A finales de 2023, había alrededor de 43 millones de refugiados en todo el mundo. Pero muchos más (aproximadamente 68 millones de personas) fueron desplazadas en sus propios países debido a los conflictos armados y la violencia. Solo en 2023, hubo 20 millones de incidentes de desplazamiento interno en 45 países y territorios, de los cuales Sudán, la República Democrática del Congo (RDC) y los territorios palestinos representaron casi dos tercios del total.

Durante décadas, el problema del desplazamiento interno ha sido marginado por los gobiernos, los organismos de las Naciones Unidas, los donantes de ayuda humanitaria y los investigadores de la salud mundial. Entre 2010 y 2019, la ayuda internacional para la atención de la salud de los desplazados internos se redujo de un monto anual de 5.34 dólares a 3.72 dólares per cápita, mientras que la ayuda para los refugiados en países de ingresos bajos y medios aumentó de 18.55 dólares a 23.31 dólares. En 2019, la ayuda para la atención de la salud per cápita de los desplazados internos a nivel mundial era aproximadamente una sexta parte de la destinada a los refugiados. Asimismo, tras realizar una búsqueda en PubMed, una base de datos de literatura biomédica y de ciencias de la vida, se descubre que en las últimas cuatro décadas se han publicado entre 15 y 20 veces más artículos sobre la salud de los refugiados que sobre la salud de los desplazados internos.

Se han iniciado varias iniciativas para abordar el problema. Para reducir la grave inequidad y prevenir epidemias y pandemias, la comunidad internacional debe aprovechar este impulso y garantizar que se dedique mucha más atención y recursos a las necesidades (en particular, las necesidades de salud) de los desplazados internos.

Los resultados de diversas investigaciones realizadas en las últimas tres décadas indican que, en las poblaciones afectadas por conflictos, numerosas medidas vinculadas a la salud son mucho peores para los desplazados internos que para otros grupos, incluidos los refugiados.

Los estudios han demostrado, por ejemplo, que en los campamentos para adultos y niños desplazados internos en Sudán —y entre los desplazados internos en Myanmar que no vivían en campamentos— las tasas de mortalidad eran muy superiores a las tasas que se consideran señal de una emergencia sanitaria (sobre la base de las normas acordadas internacionalmente). Además, los metaanálisis han demostrado que las tasas de mortalidad de los desplazados internos son sistemáticamente más altas que las de las personas no desplazadas que viven en el mismo país. También son más altas que las de los refugiados que han huido de ese país.

Los desplazados internos tienen más probabilidades de verse afectados por enfermedades que los de otros grupos, incluidos los refugiados. Un estudio de 2016 sobre niños desplazados menores de cinco años que vivían en un campamento en la República Democrática del Congo mostró que tenían más del doble de probabilidades de contraer malaria que los niños de la misma edad que vivían en una aldea cercana. Entre 2009 y 2016, en Colombia, incluso las personas desplazadas internamente que no vivían en campamentos eran más propensas a contraer enfermedades infecciosas que las personas que no habían sido desplazadas. Un estudio de 2021 recopila múltiples fuentes de evidencia e indica que estos efectos se mantienen para múltiples enfermedades y pueden persistir durante años o décadas e incluso a lo largo de generaciones.

Todo tipo de factores interrelacionados contribuyen al nivel desproporcionado de problemas de salud de esta población. Quienes se ven obligados a huir de sus hogares debido a conflictos armados o violencia tienden a vivir en países relativamente pobres, donde los combates han destruido la infraestructura y agotado los sistemas de salud que ya estaban en dificultades. Entre 2009 y 2021, 83 países y territorios registraron desplazamientos internos debido a conflictos y violencia. Solo uno, Israel, era un país de altos ingresos. Además, los conflictos suelen afectar desproporcionadamente a las poblaciones económicamente desfavorecidas y, en muchas guerras civiles, las personas desplazadas tienden a provenir de las regiones más pobres de un país.

Los problemas económicos y sociales se agravan drásticamente cuando las personas pierden sus casas, sus medios de vida, sus recursos y sus sistemas de apoyo. Además de tener que hacer frente al estigma y a las sospechas de los gobiernos y las comunidades locales de que los desplazados internos pueden ser los culpables del conflicto, estas personas suelen enfrentarse a obstáculos

jurídicos o burocráticos cuando intentan acceder a un lugar donde vivir, a escuelas y a atención sanitaria. Los efectos del cambio climático, los fenómenos meteorológicos extremos y los terremotos suelen agravar las dificultades a las que se enfrentan las personas desplazadas internamente, ya que tienden a acabar viviendo en lugares más precarios y tienen menos capacidad para hacer frente a inundaciones, deslizamientos de tierra u otros problemas.

La Convención de 1951 sobre los Refugiados establece las responsabilidades de las naciones hacia las personas que llegan como refugiados y los derechos de las personas que son reconocidas como refugiados. Varios investigadores de la salud mundial han propuesto que se cree un tratado similar para las personas desplazadas internamente. Pero las personas desplazadas internamente tienen los mismos derechos legales, incluida la atención médica, que los demás ciudadanos de su país. Además, los Principios Rectores de los Desplazamientos Internos de las Naciones Unidas, la Convención de la Unión Africana para la Protección y la Asistencia de los Desplazados Internos en África (también conocida como Convención de Kampala) y diversas leyes y políticas nacionales en muchos países afectados por conflictos ya establecen las responsabilidades de los Estados para con este grupo de personas.

En opinión de David Cantor, Bayard Roberts y Jina Swartz, el problema no es la falta de derechos legales formales, sino la acción inadecuada sobre el terreno, principalmente por parte de los gobiernos y de la comunidad humanitaria internacional.

Instituciones clave, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), aún carecen de políticas, planes y directrices específicos para la atención médica de este grupo. Por ejemplo, el plan de acción mundial de la OMS para promover la salud de los refugiados y los migrantes apenas menciona a los desplazados internos. Hasta ahora, este grupo ha recibido escasa atención en las publicaciones y actividades asociadas con el Programa de Salud y Migración de la OMS, un esfuerzo por garantizar los derechos de salud de los refugiados y los migrantes y lograr una cobertura sanitaria universal.

Asimismo, se hace poca previsión para la salud de los desplazados internos en el sistema humanitario más amplio, que incluye a organismos de la ONU como la OMS, pero también a donantes internacionales, como la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), y organizaciones no gubernamentales humanitarias. Con demasiada frecuencia, las necesidades de salud de los desplazados internos se tratan como si fueran las mismas que las de la población general de ese país.

Las personas que abandonan su país y cruzan una frontera plantean un desafío muy visible y políticamente cargado, que los gobiernos están bajo presión para abordar. Los desplazados internos carecen de esta visibilidad. También puede ser difícil para las agencias internacionales y las organizaciones de medios de comunicación acceder a este grupo de personas, debido a la violencia que ocurre en sus países. Además, los gobiernos de los países afectados por conflictos armados pueden mostrarse reacios a la intervención externa o reacios a ayudar a los desplazados internos, sospechando que están asociados con grupos rebeldes.

Sin embargo, la situación actual es insostenible. Los estudios han demostrado que las principales causas de muerte y salud precaria durante las guerras a menudo se deben a los efectos indirectos de los conflictos armados, más que a la violencia directa. En la República Democrática del Congo, por ejemplo, en 2003-2004, por cada persona muerta por violencia, se estimó que nueve personas murieron por enfermedades fácilmente prevenibles y tratables, como diarrea y desnutrición. El desplazamiento interno es a menudo una de las principales causas de este exceso de mortalidad y morbilidad.

Los altos niveles de mortalidad y morbilidad se traducen en pérdidas económicas y sociales de gran alcance en países que ya están devastados por la guerra. Pero no son sólo estas naciones las afectadas. A principios de este año, una nueva cepa del virus de la viruela del mono, que causa la viruela del mono, se propagó rápidamente entre los desplazados internos que viven en campamentos en Goma, República Democrática del Congo. Estas personas habían huido de zonas cercanas que se habían vuelto inseguras debido a los combates entre las fuerzas gubernamentales y las milicias. Anteriormente, la enfermedad se propagaba principalmente por transmisión sexual entre adultos. Ahora, con la nueva cepa —y probablemente debido al hacinamiento y la salud precaria de las personas en estos campamentos—, también se están infectando niños, y la mortalidad y la morbilidad han aumentado. De hecho, la enfermedad se propagó tan rápidamente en solo tres meses que en agosto la OMS la designó como una “emergencia de salud pública de interés internacional”.

Entonces, ¿cómo puede la comunidad humanitaria internacional —y los investigadores de la salud mundial— abordar mejor las necesidades de salud de las personas desplazadas internamente?

En los últimos dos años, varias iniciativas han comenzado a centrar más la atención en la difícil situación de las personas desplazadas internamente. En 2022, António Guterres, el secretario general de la ONU, lanzó la Agenda de Acción de las Naciones Unidas sobre Desplazamiento Interno y nombró a un asesor especial para implementarla en todo el sistema de las Naciones Unidas y más allá. Además, a principios de este año, el Comité Permanente entre Organismos de las Naciones Unidas (IASC), que establece prioridades y moviliza recursos en respuesta a las crisis humanitarias, encargó una revisión para identificar cómo el sistema humanitario puede responder al desplazamiento interno de manera más eficaz (véase [go.nature.com/3nx7r5x](https://go.nature.com/3nx7r5x)).

Para aprovechar este impulso, se insta a la OMS a que aborde explícitamente las necesidades de las personas desplazadas internamente en sus políticas de salud. La organización podría aprovechar las herramientas que ya ha estado desarrollando para garantizar el acceso a los servicios de salud a otras poblaciones que experimentan dificultades desproporcionadas, por ejemplo, debido a las desigualdades de género.

También se insta a los gobiernos nacionales y a los donantes internacionales a que apoyen mejor el problema; a que garanticen que los recursos aborden específicamente los problemas de salud derivados del desplazamiento interno; y a que supervisen mejor la asignación de fondos para las poblaciones afectadas por el desplazamiento. Los esfuerzos también deben abordar los problemas de salud de este grupo de personas a largo plazo, no solo en el período inmediatamente posterior al conflicto. Por ejemplo, los esfuerzos nacionales para lograr la cobertura sanitaria universal (una de las metas del Objetivo de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas de “garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades”) deben tener en cuenta las necesidades específicas de las personas desplazadas internamente.

En el frente de la investigación, deben recopilarse más datos sobre la salud de este grupo de personas y su acceso a los servicios de salud. También es fundamental seguir investigando sobre lo que se necesita para que los sistemas existentes respondan a las necesidades sanitarias de este grupo. Desde 2021, un grupo independiente de investigadores, llamado *Health and Internal Displacement Network* (HIDN), ha promovido y llevado a cabo investigaciones sobre la salud de las personas desplazadas internamente. Se necesitan iniciativas similares para garantizar que la investigación médica y sanitaria sobre una variedad de enfermedades aborde adecuadamente los desafíos creados por el desplazamiento interno.

Los avances tecnológicos y metodológicos, como las imágenes satelitales y el uso de datos de teléfonos móviles, están facilitando a los investigadores el seguimiento de los movimientos de grupos de personas y la estimación del número de personas que han sido desplazadas internamente o que han perdido el acceso a los servicios de salud, etc. Pero los esfuerzos de investigación solo serán eficaces si las propias personas desplazadas desempeñan un papel central en la recopilación de datos y en el diseño y seguimiento de los servicios de salud. En el Chad y el Yemen, la recopilación de datos a nivel comunitario sobre indicadores como la mortalidad permite a los investigadores obtener datos sanitarios de las personas desplazadas internamente que viven en entornos rurales o urbanos peligrosos o de difícil acceso.

Es evidente que los problemas de salud que sufren las personas desplazadas internamente no pueden resolverse únicamente con intervenciones del sistema de salud. También es fundamental garantizar que las personas estén protegidas de la violencia y tengan acceso a agua potable, sistemas de saneamiento y medios de empleo. Esto se puede lograr mediante el fortalecimiento de la respuesta humanitaria más amplia a las personas desplazadas internamente, como se recomienda en el examen encargado por el IASC de este año. También se puede lograr garantizando que los esfuerzos para proporcionar estos recursos básicos se integren con el trabajo general sobre el desarrollo para sostener y mejorar la salud de las personas a largo plazo.

Los gobiernos de los países afectados por el desplazamiento, los proveedores de ayuda internacional y los donantes privados deben poner fin a la inequidad y la miseria que enfrentan las personas desplazadas internamente, y garantizar que su salud sea tan buena como la de la población nacional.

*David Cantor, Bayard Roberts y Jina Swartz. Nature 635, 548-550 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03760-0>.*

*Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados. Tendencias mundiales: desplazamiento forzado en 2023 (ACNUR, 2024).*

# Trasplante de Pulmón

---

El trasplante de pulmón ha evolucionado a lo largo de 60 años desde un tratamiento experimental hasta convertirse en un tratamiento estándar aceptado para enfermedades pulmonares potencialmente mortales. Los receptores adecuados pueden esperar una mejor supervivencia y calidad de vida a pesar de los problemas observados comúnmente, como disfunción primaria del injerto, disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD), mayor riesgo de infecciones oportunistas, cáncer y problemas de salud crónicos relacionados con la inmunosupresión. Aunque el trasplante de pulmón se está volviendo más común en todo el mundo, la cantidad de procedimientos que se realizan no se mantiene al ritmo de la creciente demanda.

## Evaluación y selección de candidatos

Debido a la relativa escasez de pulmones de donantes adecuados, los centros están éticamente obligados a asignar órganos de donantes a candidatos que tengan más probabilidades de obtener un beneficio neto del trasplante. Estos candidatos se han definido tradicionalmente como aquellos que tienen un riesgo estimado de morir por su enfermedad pulmonar dentro de los 2 años de más del 50% y, con el supuesto de una función adecuada del aloinjerto, una probabilidad de estar vivo 5 años después del trasplante de más del 80%. Las indicaciones más comunes para el trasplante de pulmón son la fibrosis pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad vascular pulmonar y la fibrosis quística. Los pacientes son derivados sobre la base de una disminución de la función pulmonar, una disminución del funcionamiento físico y la progresión de la enfermedad a pesar del uso máximo de terapias médicas y quirúrgicas. También se consideran criterios adicionales específicos de la enfermedad. Los desafíos en el pronóstico respaldan una estrategia de derivación temprana, que permite un mejor asesoramiento sobre riesgos y beneficios para mejorar la toma de decisiones compartidas e informadas y brinda la oportunidad de modificar las posibles barreras para los resultados exitosos del trasplante. Un equipo multidisciplinario evalúa la necesidad de trasplante de pulmón, así como el riesgo individual del paciente de complicaciones posteriores al trasplante asociadas con el uso de inmunosupresión, como el riesgo de infecciones potencialmente mortales. La detección de disfunción de órganos extrapulmonares, aptitud física, salud mental, inmunidad sistémica y cáncer es esencial. Las evaluaciones específicas de las arterias coronarias y cerebrales, la función renal, la salud ósea, la función esofágica, la capacidad psicosocial y el apoyo social son importantes, al tiempo que se observa la necesidad de transparencia para evitar inequidades en las decisiones sobre la idoneidad. Los factores de riesgo múltiples se consideran más perjudiciales que los factores de riesgo individuales. Las barreras tradicionales para el trasplante, que incluyen edad avanzada, obesidad, antecedentes de cáncer, enfermedades críticas y enfermedades sistémicas coexistentes, han sido cuestionadas recientemente. Un aumento constante en la edad de los receptores, con un 34% de receptores mayores de 65 años en los Estados Unidos en 2021, muestra un énfasis cada vez mayor en la edad fisiológica sobre la cronológica. La distancia de caminata de 6 minutos ahora a menudo se complementa con evaluaciones más formales de la fragilidad que se centran en la reserva física y la respuesta anticipada a los factores estresantes. La fragilidad se ha asociado con malos resultados después del trasplante de pulmón y a menudo está vinculada a la composición corporal. Los enfoques para tener en cuenta la obesidad y la composición corporal están evolucionando, con menos enfoque en el índice de masa corporal y más en la adiposidad y la masa muscular subyacente. Se están desarrollando herramientas prometedoras para cuantificar la fragilidad, la sarcopenia y la resiliencia para predecir mejor la recuperabilidad del trasplante de pulmón. Tanto la composición corporal como la fragilidad podrían ser modificables a través de la rehabilitación pulmonar preoperatoria para mejorar potencialmente los resultados.

Determinar la fragilidad y la recuperabilidad es particularmente difícil en el contexto de una enfermedad crítica aguda. Antes, los trasplantes en pacientes que reciben ventilación mecánica eran poco frecuentes, pero ahora se han vuelto más comunes. Además, en los últimos años ha aumentado el uso de soporte vital extracorpóreo como puente al trasplante. Los avances en la tecnología y el acceso vascular han hecho posible que pacientes despiertos cuidadosamente seleccionados que reciben soporte vital extracorpóreo participen en el proceso de consentimiento y en la rehabilitación física y tengan resultados posteriores al trasplante similares a los de los pacientes que no requieren soporte vital extracorpóreo antes del trasplante.

Las enfermedades sistémicas coexistentes, que antes se consideraban contraindicaciones absolutas, ahora se evalúan individualmente para determinar su efecto sobre los resultados posteriores al trasplante. Las primeras directrices sobre las condiciones malignas preexistentes se centraban en el requisito de que el paciente estuviera libre de cáncer durante 5 años antes de ser incluido en la lista para un trasplante, dado que la inmunosupresión relacionada con el trasplante aumenta la probabilidad de recurrencia del cáncer. Sin embargo, como las terapias contra el cáncer se han vuelto más efectivas, ahora se recomienda una evaluación de la probabilidad de recurrencia que sea específica para cada paciente. La enfermedad autoinmune sistémica se consideraba tradicionalmente una contraindicación, lo que era problemático, dado que las enfermedades pulmonares avanzadas a menudo limitan la expectativa de vida en dichos pacientes. Las pautas recientes recomiendan que antes del trasplante de pulmón se realice una evaluación más específica de la enfermedad, con un tratamiento para reducir cualquier manifestación de la enfermedad que tenga efectos potencialmente perjudiciales en los resultados, como problemas esofágicos asociados con la esclerodermia.

La presencia de anticuerpos circulantes para subclases específicas de HLA hace que algunos candidatos se sensibilicen a ciertos órganos de donantes, lo que conduce a tiempos de espera más largos, una menor probabilidad de trasplante y un mayor riesgo de rechazo agudo de órganos y CLAD. Sin embargo, se han logrado resultados similares a pesar de que se realizan trasplantes en algunos tipos de anticuerpos candidatos y donantes con el uso de protocolos de desensibilización preoperatoria que incluyen intercambio de plasma, inmunoglobulina intravenosa y terapias anti-células B.

## Selección y utilización de donantes de pulmón

La donación de órganos es un acto altruista. El consentimiento y el respeto por la autonomía del donante son las consideraciones éticas más importantes. Los pulmones de donantes pueden sufrir lesiones relacionadas con traumatismo torácico, maniobras de reanimación, aspiración, embolia, lesión o infección asociada al respirador o lesión neurogénica, lo que hace que muchos pulmones de donantes no sean aptos para el trasplante. La Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) ha definido criterios de donantes generalmente aceptables, aunque los criterios varían entre los centros de trasplante; de hecho, muy pocos donantes cumplen los criterios “ideales” para la donación de pulmones. La utilización de donantes de pulmón continúa aumentando con el uso de donantes con criterios extendidos (es decir, aquellos que no cumplen con los criterios ideales estándar), evaluación cuidadosa, atención activa del donante y evaluación *ex vivo*. El historial de tabaquismo activo del donante es un factor de riesgo para la disfunción primaria del injerto en el receptor; sin embargo, el riesgo de muerte con el uso de dichos órganos es limitado y debe equilibrarse con la consecuencia relacionada con la mortalidad de tiempos de espera más largos para pulmones de no fumadores. El uso de pulmones altamente seleccionados de donantes mayores (>70 años de edad) sin otros factores de riesgo se ha asociado con resultados de supervivencia y función del aloinjerto que son similares a los de los pulmones de donantes más jóvenes.

El uso de pulmones de donación controlada después de muerte circulatoria (DCD) ha aumentado entre 30 y 40% en algunos países, con tasas similares de rechazo agudo de órganos, CLAD y supervivencia. Tradicionalmente, el trasplante de órganos de donantes infectados con virus transmisibles se ha evitado en receptores no infectados; sin embargo, en los últimos años, los agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (VHC) han permitido el trasplante seguro de pulmones de donantes VHC-positivos en receptores que son negativos para el VHC. De la misma manera, los pulmones de donantes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se pueden trasplantar a receptores que son positivos para el VIH, y los pulmones de donantes positivos para el virus de la hepatitis B (VHB) se pueden trasplantar a receptores que han sido vacunados contra el VHB y aquellos con inmunidad existente. Se han notificado casos de trasplantes de pulmones de donantes con infección activa o previa por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Se necesitan más pruebas para determinar la seguridad de los trasplantes de pulmones de donantes infectados con virus transmisibles.

La evaluación de la calidad pulmonar del donante puede ser un desafío debido a las complejidades de la obtención de múltiples órganos. La evaluación con sistemas de perfusión pulmonar *ex vivo* puede

permitir una evaluación funcional más detallada de los pulmones del donante y un posible reacondicionamiento antes de su uso. Debido a que los pulmones del donante son altamente susceptibles a lesiones, los sistemas de perfusión pulmonar *ex vivo* proporcionan una plataforma para administrar tratamientos biológicos específicos para reparar los pulmones del donante lesionados. Dos ensayos aleatorios mostraron que la perfusión pulmonar normotérmica *ex vivo* para pulmones de donantes con criterios estándar es segura y permite a los equipos de trasplante extender los tiempos de conservación. Se ha informado que la conservación de los pulmones del donante a temperaturas hipotérmicas elevadas (de 6 a 10 °C) en lugar de 0 a 4 °C en hielo proporciona una mejor salud mitocondrial, da como resultado menos lesiones y mejora la función pulmonar. Se han informado resultados prometedores posteriores al trasplante con una conservación nocturna más prolongada para el trasplante diurno semielectivo. Se está realizando un gran ensayo de seguridad de no inferioridad que compara la conservación a 10 °C con el almacenamiento en frío estándar (número ClinicalTrials.gov, NCT05898776). Cada vez se recurre más a los centros de atención para donantes de múltiples órganos para facilitar la recuperación oportuna de los órganos y a los centros de reparación de órganos para apoyar el proceso de mejora de la función de los órganos y permitir el trasplante de órganos de mejor calidad. Se siguen evaluando los efectos de estos cambios en el ecosistema de trasplantes.

La perfusión regional normotérmica *in situ* con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) para preservar los órganos de DCD controlados se puede utilizar en la evaluación funcional de los órganos abdominales y para apoyar la obtención y preservación directa de los órganos torácicos, incluidos los pulmones. La experiencia con el trasplante de pulmón después de la perfusión regional normotérmica toracoabdominal es limitada y tiene resultados mixtos. Existe la preocupación de que el procedimiento pueda comprometer el estado de fallecido del donante y romper un principio ético fundamental de la obtención de órganos; por ello, la perfusión regional normotérmica aún no está permitida en muchos países.

## Asignación de pulmones

En 2005, Estados Unidos pasó de un sistema de asignación basado en tiempo de espera acumulado a un sistema de asignación de pulmones ponderado por urgencia, que implicaba una relación entre la supervivencia estimada a 1 año con trasplante de pulmón y sin trasplante de pulmón. Posteriormente, otras naciones adoptaron enfoques similares, con el objetivo de reducir la mortalidad en lista de espera (la tasa de muerte que ocurre después de estar en lista para un trasplante de órgano pero antes de recibirlo) y aumentar la actividad de trasplantes. En marzo de 2023, Estados Unidos adoptó una nueva puntuación de asignación compuesta, que prioriza cinco dominios: urgencia médica (basada en la expectativa de que un candidato sobreviva durante 1 año sin un trasplante), resultados posteriores al trasplante (basados en la supervivencia a 5 años), desventajas biológicas (basadas en el tipo de sangre, la altura y la sensibilización), acceso del paciente (basado en el estado pediátrico y el historial de donación de órganos vivos) y eficiencia del trasplante (basada en la distancia de viaje, el coste y la eficiencia del modo de transporte). En la práctica actual de asignación de pulmones, los riesgos de malos resultados asociados con los órganos del donante no se cuantifican formalmente, lo que es una oportunidad para un futuro refinamiento.

## Abordajes quirúrgicos

El trasplante bilateral de pulmón secuencial es el procedimiento más común para todas las indicaciones de la enfermedad. El uso del trasplante de un solo pulmón ha disminuido con el tiempo, aunque es una opción valiosa, con resultados similares y menos complicaciones posoperatorias, especialmente en pacientes mayores. El debate sobre el beneficio del trasplante bilateral en comparación con el de un solo pulmón continúa, con datos obstaculizados por el sesgo de selección e indicación que es inherente a estos estudios observacionales. El uso del trasplante de corazón-pulmón también ha disminuido con el tiempo, y el procedimiento se reserva para pacientes con insuficiencia cardíaca y pulmonar terminal cuyo estado fisiopatológico cardíaco subyacente no puede corregirse con un trasplante de pulmón bilateral con reparación cardíaca concomitante.

Los abordajes quirúrgicos varían entre los centros según la preferencia y la experiencia. La toracotomía bilateral con esternotomía transversal, también conocida como incisión en “concha de

almeja”, facilita un buen acceso a ambos pulmones, estructuras mediastínicas y el corazón para la canulación central para soporte vital extracorpóreo. Una esternotomía media apoyada por ECMO venoarterial o bypass cardiopulmonar permite una mejor descompresión del corazón pero requiere más anticoagulación, mientras que una toracotomía bilateral anterior que preserva el esternón resulta en menos complicaciones de curación del esternón. Muchos centros han pasado ahora a ECMO en lugar de bypass cardiopulmonar en casos en que se necesita apoyo intraoperatorio. Algunos proponen el uso rutinario de ECMO; sin embargo, la realización de trasplante de pulmón sin ningún apoyo mecánico cuando es técnicamente factible produce tasas más bajas de disfunción primaria del injerto. Los pulmones de donantes de gran tamaño se pueden hacer más pequeños para la asignación a receptores con tórax más pequeños o deformados por medio de una reducción del volumen pulmonar no anatómica o una lobectomía anatómica; refinar la compatibilidad de tamaño entre donante y receptor puede mejorar los resultados con este enfoque. El trasplante de pulmón lobular de donante vivo es un procedimiento poco común y actualmente se practica principalmente en Japón.

## Manejo posoperatorio temprano y complicaciones

La disfunción primaria del injerto es una lesión pulmonar aguda que ocurre inmediatamente después del trasplante de pulmón y se caracteriza por edema pulmonar e hipoxemia. Los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción primaria del injerto comienzan con la muerte cerebral y la enfermedad crítica del donante y se agravan por la lesión por isquemia-reperfusión pulmonar con la activación característica de una respuesta inmune innata temprana tanto en el pulmón del donante como en el receptor. La disfunción primaria grave del injerto ocurre en el 15 al 25% de los trasplantes y tiene un efecto importante en la duración de la estadía en la unidad de cuidados intensivos y en la mortalidad a 90 días y 1 año. La CLAD es más probable que se desarrolle en sobrevivientes de la disfunción primaria del injerto, que tienen una mortalidad a largo plazo más alta. Por lo tanto, las estrategias dirigidas a prevenir la disfunción primaria del injerto podrían tener un efecto importante en los resultados a largo plazo. El riesgo de disfunción primaria del injerto aumenta con la mayor adiposidad del receptor, fibrosis pulmonar previa al trasplante e hipertensión pulmonar. El antecedente de tabaquismo del donante se asocia con una forma más leve de disfunción primaria del injerto, sin aumento de la mortalidad. El tratamiento es de apoyo, y la ECMO temprana se utiliza comúnmente en pacientes con disfunción primaria grave del injerto. Las estrategias de ventilación después del trasplante de pulmón tienen como objetivo reducir la lesión pulmonar mediante el uso de ventilación protectora de los pulmones. Las infecciones son comunes en el período posterior al trasplante temprano, y el uso de agentes antimicrobianos profilácticos adaptados a los cultivos del donante y del receptor es rutinario. La lesión renal aguda debida a los efectos fisiológicos de la cirugía y la enfermedad crítica, así como los efectos nefrotóxicos de la inmunosupresión y los antimicrobianos, contribuye a las complicaciones tempranas y puede conducir a la enfermedad renal crónica.

Las complicaciones vasculares a nivel de la arteria pulmonar o las anastomosis de la aurícula izquierda, como acodamiento, estenosis, trombosis e infarto, son raras, pero pueden provocar la pérdida del injerto o la muerte si no se reconocen temprano. La dehiscencia parcial de las anastomosis de las vías respiratorias afecta hasta el 10% de los receptores de trasplante de pulmón. La isquemia aguda de las vías respiratorias y la infección secundaria del sitio de la anastomosis son factores de riesgo, y la infección fúngica suele ser una complicación grave. La estenosis de las vías respiratorias suele ocurrir más tarde en las áreas divisorias de aguas de las vías respiratorias y puede causar retención de moco, infección recurrente, disnea con sibilancias y estridor, e incluso oclusión completa de las vías respiratorias en casos graves. La dilatación bronquial y la colocación de stents pueden mejorar la función. La malacia, definida como el colapso dinámico de las vías respiratorias a menos del 50% de su diámetro al espirar, es difícil de tratar y su manejo incluye la prevención de infecciones, el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias, la colocación de stents en pacientes seleccionados y el alivio de los síntomas.

## Estrategias de inmunosupresión

Los beneficios de las terapias de inducción que agotan o inhiben los linfocitos en el período peritransplante han sido históricamente equívocos en el trasplante de pulmón. El uso de terapia de inducción es inconsistente y específico del centro y frecuentemente se adapta al riesgo de infección y estado inmunológico del candidato. Cualquier uso de terapia de inducción ocurre en el 64% de los

receptores, siendo basiliximab, un antagonista monoclonal del receptor de interleucina-2, el agente más comúnmente usado y con la mayor evidencia de beneficio. Alemtuzumab y la globulina antitimocítica son terapias alternativas.

Un régimen de inmunosupresión de mantenimiento de tres fármacos que comprende un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un glucocorticoide de dosis baja y un inhibidor del ciclo celular (azatioprina o micofenolato mofetilo) se usa casi universalmente. Se ha informado de inhibidores de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR) (everolimus o sirolimus) y terapias inmunomoduladoras no farmacológicas, como anticuerpos dirigidos contra linfocitos, irradiación linfóide total y fotoféresis extracorpórea, junto con agentes tradicionales o como reemplazo de ellos en circunstancias específicas. El uso primario de tacrolimus en lugar de ciclosporina A se asocia con una incidencia reducida de CLAD. El uso de everolimus en lugar de micofenolato de mofetilo mostró una reducción en la incidencia del síndrome de bronquiolitis obliterante, rechazo agudo comprobado por biopsia e infecciones, pero no mostró ninguna diferencia con respecto a la supervivencia libre del síndrome de bronquiolitis obliterante. Belatacept, que bloquea la coestimulación de linfocitos T, se asoció con un exceso de mortalidad entre los pacientes que se habían sometido a un trasplante de pulmón, lo que demuestra la importancia de evaluar los agentes en la población de trasplante de pulmón en lugar de extrapolar los hallazgos informados de efectividad en otros trasplantes de órganos. No se ha demostrado que la ciclosporina proteja contra el CLAD, por lo que se justifican más estudios.

### Disfunción aguda del injerto pulmonar (ALAD)

La salud del injerto pulmonar se controla con espirometría longitudinal; una caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) de más del 10% desencadena la investigación, incluso en ausencia de síntomas. La función del injerto puede deteriorarse considerablemente antes de que se manifiesten los síntomas, y la espirometría domiciliaria con tecnología interactiva puede mejorar la participación del paciente con el autocontrol fuera de la clínica. La ALAD se produce por diversas razones, entre las cuales el tratamiento difiere ampliamente. El diagnóstico temprano se realiza a través de la historia clínica y el examen junto con imágenes radiológicas, análisis de sangre de diagnóstico y broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsias endomucosas o transbronquiales (o ambas). Las ventajas de la vigilancia broncoscópica de rutina hasta 2 años después del trasplante para ayudar a la detección temprana de ALAD siguen siendo equívocas, pero es una práctica común en muchos centros. En muchos casos, ALAD puede tratarse eficazmente y la función del aloinjerto puede volver a los niveles basales.

El rechazo celular agudo afecta del 20 al 50% de los receptores en el primer año y se cree que es impulsado principalmente por la infiltración de células T en el aloinjerto. En la mayoría de los casos, el rechazo celular agudo se resuelve con aumento de glucocorticoides. El rechazo agudo recurrente o resistente a glucocorticoides puede tratarse con globulina antitimocítica, irradiación linfóide total o fotoféresis extracorpórea. El rechazo celular agudo se diagnostica sobre la base de biopsias transbronquiales con puntuación patológica ISHLT. Un A2 (rechazo leve) o superior se trata casi universalmente, incluso en pacientes asintomáticos, mientras que la necesidad de tratar A1 asintomático (rechazo mínimo) sigue siendo controvertida. Puede ser adecuada una vigilancia cuidadosa si la función pulmonar se mantiene estable, ya que los estudios no han demostrado un claro aumento del riesgo de CLAD o muerte con el rechazo A1.

El rechazo mediado por anticuerpos, impulsado por anticuerpos del receptor contra antígenos HLA o no HLA del donante, puede ocurrir de forma aislada o junto con el rechazo celular agudo. Una combinación de reconocimiento de síntomas, la detección de nuevos anticuerpos específicos del donante y cambios en las características de la lesión del injerto en el examen radiológico y patológico aumenta la confianza en un diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos. La tinción del complemento (C4d) es mucho menos específica para el rechazo mediado por anticuerpos en el tejido pulmonar, en comparación con el tejido renal. El tratamiento incluye la eliminación de anticuerpos mediante intercambio de plasma e inmunoglobulina intravenosa, así como terapia dirigida a células inmunitarias con rituximab e inhibidores del proteasoma, bortezomib o carfilzomib. No se sabe con certeza si los receptores asintomáticos con anticuerpos específicos del donante recién detectados y

sin evidencia radiológica o patológica de rechazo mediado por anticuerpos deben recibir tratamiento. La neumonía organizada puede ocurrir temprano o tarde después del trasplante de pulmón y se asocia con deterioro de la función y aumento de la mortalidad.

Las infecciones bacterianas, fúngicas y virales son una causa importante de enfermedad y muerte, y los organismos oportunistas específicos causan desafíos importantes. La infección primaria o la reactivación del citomegalovirus (CMV) latente es común y conduce a enfermedad sistémica, lesión del injerto y un mayor riesgo de CLAD. Los enfoques para limitar la infección por CMV varían, desde la profilaxis universal hasta enfoques específicos basados en el riesgo junto con el monitoreo de la viremia por CMV. La prolongación de la duración de la profilaxis contra el CMV a 12 meses o la determinación de la duración del tratamiento profiláctico mediante la medición de la inmunidad dirigida al CMV han demostrado ser prometedoras para reducir las infecciones tardías. Las infecciones por micobacterias no tuberculosas pueden causar una enfermedad importante según la especie y, si se desarrolla una enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas, aumenta el riesgo de muerte. La infección por *Mycobacterium abscessus* es especialmente difícil de controlar después del trasplante porque el tratamiento implica un régimen antibiótico múltiple a muy largo plazo y puede incluir desbridamiento quirúrgico.

Los virus respiratorios adquiridos en la comunidad tienen un efecto importante en los receptores de trasplantes de pulmón. La infección grave por virus respiratorios adquiridos en la comunidad se asocia con el desarrollo temprano de CLAD. No se ha demostrado que la terapia con ribavirina proteja contra CLAD. Las infecciones secundarias, como la enfermedad fúngica invasiva después de una infección con un virus respiratorio adquirido en la comunidad, aumentan sustancialmente el riesgo de CLAD, progresión y muerte. Las consecuencias a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 aún están surgiendo.

Las infecciones fúngicas, ya sean intratorácicas o sistémicas, pueden causar complicaciones importantes que justifican un tratamiento antimicótico prolongado. Las especies de *Aspergillus* son la causa más común y la profilaxis universal o dirigida se usa ampliamente para ayudar a reducir el riesgo. La aspergilosis pulmonar en los receptores de trasplante de pulmón se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo posterior de CLAD.

## Disfunción crónica del injerto pulmonar

En un plazo de 5 años, la mitad de los receptores de trasplantes pulmonares desarrollarán rechazo crónico, lo que aumenta sustancialmente la morbilidad, restringe las actividades y aumenta el riesgo de muerte. En la actualidad se utiliza el término genérico CLAD. La CLAD tiene dos fenotipos distintos, pero potencialmente superpuestos: el síndrome de bronquiolitis obliterante y el síndrome de injerto restrictivo, que han mejorado la clasificación, la comprensión y el tratamiento del rechazo crónico.

La CLAD es la manifestación fisiológica de una interacción compleja entre las respuestas inmunes innatas y adaptativas en el injerto pulmonar, que conduce a la vía común final de reparación desregulada y fibrosis en los compartimentos de las vías respiratorias (síndrome de bronquiolitis obliterante) y parenquimatoso (síndrome de injerto restrictivo). Los mecanismos fisiopatológicos de la CLAD implican respuestas innatas tempranas con neutrófilos, macrófagos y eosinófilos y respuestas adaptativas posteriores con linfocitos T y B junto con citocinas, inmunoglobulinas y activación del complemento. Los tratamientos actuales para la CLAD, en el mejor de los casos, retardan o detienen temporalmente la pérdida de la función pulmonar. La base de evidencia consiste principalmente en estudios pequeños, no controlados y de un solo centro, por lo que no queda claro si los beneficios informados reflejan el tratamiento o la historia natural de la CLAD, que puede, en algunos receptores, estabilizarse durante muchos años. El retrasplante pulmonar se considera en receptores seleccionados con CLAD, pero el segundo procedimiento representa menos del 5% de la actividad mundial de trasplante de pulmón. Aunque se asocia con resultados inferiores a los del trasplante primario de pulmón, el retrasplante bilateral tardío para CLAD tiene mejores resultados que el retrasplante temprano para disfunción primaria grave del injerto o con retrasplante de un solo pulmón.

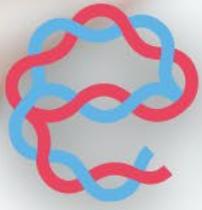
## Cáncer

El cáncer es más común en la población post-trasplante de pulmón que en la población general y con frecuencia tiene un peor pronóstico, representando hasta el 17% de las muertes. El cáncer de pulmón y la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD) son las causas más comunes de mortalidad relacionada con el cáncer. La inmunosupresión crónica, los efectos del tabaquismo previo o el riesgo de enfermedad pulmonar subyacente contribuyen al riesgo de cáncer de pulmón en el pulmón nativo de los receptores de un solo pulmón, aunque en casos raros, la transmisión del cáncer de pulmón subclínico del donante puede ocurrir con pulmones trasplantados. Los cánceres de piel no melanoma son los cánceres más comunes entre los receptores de trasplantes, y se exige una vigilancia regular del cáncer dermatológico. La PTLD de células B impulsada por el virus de Epstein-Barr es una causa importante de enfermedad y muerte. Aunque la PTLD puede retroceder con la minimización de la inmunosupresión, a menudo se justifica la terapia dirigida a las células B con rituximab, quimioterapia sistémica o ambas.

## Supervivencia y resultados a largo plazo

La supervivencia después del trasplante de pulmón, en comparación con otros trasplantes de órganos, sigue siendo limitada, con una media de 6.7 años, con poco progreso con respecto a los resultados a largo plazo durante tres décadas. Sin embargo, muchos pacientes tienen mejoras sustanciales en la calidad de vida, el rendimiento físico y otros resultados informados por los pacientes; se justifica un mayor enfoque en estos resultados informados por los pacientes para proporcionar una evaluación más holística del beneficio terapéutico del trasplante de pulmón. Abordar la mortalidad del receptor debido a la falla tardía del injerto o las complicaciones fatales de la inmunosupresión a largo plazo sigue siendo una importante necesidad clínica no satisfecha. El cuidado a largo plazo de los receptores de trasplantes de pulmón es activo e implica un enfoque de equipo con un equilibrio cuidadoso entre el control y el mantenimiento de la función del injerto, al tiempo que se protege la salud general de los receptores minimizando los efectos adversos de la inmunosupresión y apoyando su bienestar físico y psicológico.

*Jason D. Christie, Dirk Van Raemdonck, Andrew J. Fisher. Lung Transplantation. N Engl J Med 2024;391:1822-1836. DOI: 10.1056/NEJMra2401039*



eurospes  
health



**Aging**

## El cerebro de los gatos envejece como el nuestro

---

Los cerebros de los gatos envejecen como los nuestros y podrían ayudar a los científicos a comprender el deterioro cognitivo. La base de datos *Translating Time* compara cómo se desarrollan y envejecen los cerebros de los animales, lo que permite a los investigadores aprender más sobre los humanos. Para desvelar los secretos del envejecimiento humano, los investigadores podrían hacer mejor en observar a la mascota que duerme la siesta en su sofá que a un ratón de laboratorio.

A medida que los gatos envejecen, sus cerebros muestran signos de atrofia y deterioro cognitivo que se parecen más al deterioro observado en los humanos que envejecen que a los cambios en los cerebros de los ratones que envejecen, según los hallazgos presentados el mes pasado en la Conferencia Lake sobre Neurobiología Comparativa y Evolutiva cerca de Seattle, Washington.

Los resultados son parte de un gran proyecto, llamado *Translating Time*, que compara el desarrollo cerebral en más de 150 especies de mamíferos, y ahora se está expandiendo para incluir datos sobre el envejecimiento. La esperanza es que los datos ayuden a los investigadores que intentan descifrar las causas de las enfermedades relacionadas con la edad, en particular las afecciones que afectan al cerebro, como la enfermedad de Alzheimer.

“Para abordar los desafíos de la medicina humana, necesitamos recurrir a una amplia gama de sistemas modelo”, dice **Christine Charvet**, neurocientífica comparativa de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Auburn en Alabama, quien presentó el trabajo. “Los gatos, los lémures y los ratones son todos útiles. No deberíamos concentrar todos nuestros esfuerzos en uno solo”.

El proyecto *Translating Time* comenzó en la década de 1990 como una herramienta para los biólogos del desarrollo. Los científicos del proyecto recopilaron datos sobre cuánto tiempo tarda el cerebro en alcanzar una serie de hitos del desarrollo en una variedad de mamíferos y utilizaron estos datos para graficar el desarrollo relativo de dos especies a lo largo del tiempo. Esto puede ayudar a los investigadores a vincular las observaciones del desarrollo animal con la edad humana correspondiente. Sin embargo, a lo largo de los años, a medida que Charvet presentaba estos datos en conferencias, los investigadores le siguieron pidiendo que ampliara la base de datos para incluir no solo el desarrollo temprano, sino también cómo cambia el cerebro a medida que los animales envejecen.

Los científicos han estado frustrados durante mucho tiempo con las limitaciones de los modelos de laboratorio estándar cuando se trata de comprender el envejecimiento humano y su impacto en el cerebro humano único. Los ratones viven sólo unos pocos años, no lo suficiente para acumular gran parte del daño que se cree que provoca algunas enfermedades neurodegenerativas en los seres humanos. Los ratones también podrían poseer mecanismos de los que carecemos los seres humanos para eliminar los grupos de proteínas mal plegadas llamadas placas que son un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer, dice Melissa Edler, neurobióloga comparativa de la Universidad Estatal de Kent en Ohio.

El desajuste evolutivo entre ratones y hombres podría ser una de las razones por las que los esfuerzos para desarrollar terapias para tratar la enfermedad a menudo han fracasado, dice Elaine Guevara, que estudia la genética evolutiva de los primates en la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte. “Los ratones no desarrollan los sellos distintivos clásicos de la enfermedad de Alzheimer”, dice. “Sus cerebros son bastante diferentes a los nuestros”.

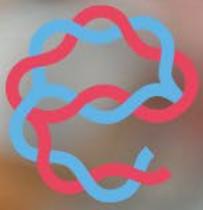
Los animales de compañía podrían proporcionar una alternativa. Viven más que los ratones, comparten un entorno con sus dueños y son víctimas de enfermedades humanas, incluida la obesidad y la diabetes. El Proyecto de Envejecimiento Canino, dirigido por investigadores de la Universidad de Washington en Seattle y la Universidad Texas A&M en *College Station*, rastrea a decenas de miles de perros de compañía para aprender más sobre cómo su genética, estilo de vida y entorno afectan el envejecimiento. Pero siglos de crianza han influido en el envejecimiento y las enfermedades de los perros, dice Charvet. Los gatos suelen vivir un poco más que los perros, y por lo general no son tan endogámicos para rasgos específicos, algunos de los cuales también aumentan el riesgo de enfermedades. Por eso Charvet y sus colegas han estado recopilando datos de clínicas veterinarias y zoológicos, y lanzaron un esfuerzo llamado *Catage Project* que pide a los dueños de gatos que envíen

datos sobre sus mascotas. Hasta ahora, han recopilado registros de salud y resultados de análisis de muestras de sangre de miles de felinos y han realizado escáneres cerebrales de más de 50. Usando sus propios datos y la literatura publicada, el equipo está completando eventos a lo largo de la relación no lineal entre las edades de los gatos y los humanos. Un gato de un año, por ejemplo, es aproximadamente equivalente a un humano de 18 años. Pero en el año siguiente, un gato envejece solo unos 4 "años humanos", para llegar a ser casi tan maduro como una persona de 22 años. A la edad de 15 años, un gato es octogenario en años humanos. Algunos gatos experimentan un deterioro cognitivo para entonces, y los escáneres cerebrales recopilados por el equipo revelan cambios en el volumen cerebral en gatos mayores que reflejan los observados en humanos mayores, dice Charvet. Trabajos anteriores también han demostrado que los gatos pueden acumular placas y ovillos de proteínas anormales similares a los que caracterizan la enfermedad de Alzheimer en humanos.

En última instancia, los investigadores podrían desarrollar una variedad de sistemas modelo para diferentes aspectos del envejecimiento y la neurodegeneración, dice Edler. Aunque los ratones son malos modelos para algunos aspectos del envejecimiento humano, seguirán siendo valiosos, porque es muy fácil para los investigadores realizar experimentos genéticos con los roedores. Otros animales, como los gatos o ciertos primates no humanos, podrían ser mejores modelos para otros aspectos del envejecimiento cerebral. Caleb Finch, que estudia la evolución de la historia de vida en la Universidad del Sur de California en Los Ángeles, aboga por un mayor estudio de las ratas topo desnudas (*Heterocephalus glaber*), que viven sorprendentemente mucho tiempo para ser roedores pequeños y tienen tasas muy bajas de cáncer.



*Heidi Ledford Cat brains age like ours — and could help scientists to understand cognitive decline. Nature, 05 November 2024.*



euroespes  
health



**Seminario**

# Seminarios de Epigenética – 3

## Epigenética del Embarazo

---

*Ramón Cacabelos*

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica  
15165-Bergondo, Coruña

### Embriogénesis

Durante el período de desarrollo embrionario, comienzan a establecerse los patrones de metilación de los linajes de células somáticas y germinales. Durante la fase de división, que incluye las primeras divisiones celulares que ocurren cuando un óvulo fertilizado comienza a desarrollarse hasta convertirse en un embrión, la metilación en el genoma del cigoto se elimina casi por completo. Después de la implantación, a medida que las células producidas durante la fase de división comienzan a organizarse, un proceso llamado gastrulación, los patrones de metilación del organismo se restablecen mediante metilación *de novo*. Este patrón y reorganización de las marcas de metilación también ocurre en los linajes del trofoblasto, las diversas células especializadas que componen la placenta. Estas marcas epigenéticas participan en la modulación de las vías funcionales. La configuración y el restablecimiento adecuados de las marcas de metilación a lo largo del desarrollo son clave para la salud y el desarrollo adecuados del embrión, lo que prepara el terreno para futuras protecciones y vulnerabilidades.

La activación del genoma cigótico (ZGA) es el primer evento de transcripción después de la fertilización que impulsa la transición del control materno al embrionario en el desarrollo temprano. La ZGA ocurre en dos oleadas (ZGA menor y mayor). La ZGA menor ocurre alrededor de la etapa media de una célula cuando solo se activan un puñado de genes. Durante la ZGA mayor, miles de genes se activan en embriones de dos células tardías (L2C).

El epigenoma es altamente dinámico durante las primeras etapas del desarrollo embrionario. Las modificaciones epigenéticas proporcionan la regulación necesaria para la especificación del linaje y permiten el mantenimiento de la identidad celular. Existe una rápida acumulación de modificaciones epigenómicas en todo el genoma a lo largo del proceso de diferenciación celular. Las células madre embrionarias pluripotentes tienen un perfil epigenético único y característico, que es fundamental para la diferenciación de todos los linajes germinales embrionarios. Cuando las células madre salen del estado pluripotente y se comprometen con identidades específicas de linaje durante el proceso de gastrulación en la embriogénesis temprana, una remodelación epigenética extensa media tanto el cambio en el programa celular como la pérdida del potencial para adoptar programas de linaje alternativos.

La polimerasa II (Pol II) inicia la unión generalizada de la cromatina en embriones de una célula (1C), incluidos muchos objetivos ZGA no principales, y luego experimenta una reubicación en genes ZGA principales, o "preconfiguración", con un estado intermedio detectado en la etapa temprana de dos células (E2C) antes de ZGA9 principal. Los factores específicos de la secuencia guían la preconfiguración de Pol II. En *Drosophila*, ZELDA, GAF y CLAMP se identificaron como factores de transcripción maestros para ZGA. NANOG, SOXB1 y POU5F1 se reportaron en pez cebra. DUX en ratón y DUX4 en humano activan un subconjunto de genes ZGA en células madre embrionarias (ES). NR5A2 puede regular la ZGA del ratón y el desarrollo más allá de la etapa 2C. Los factores de transcripción homeobox similares a PRD TPRX regulan la ZGA humana y el desarrollo temprano. Los factores de transcripción más altamente traducidos en embriones 1C, E2C (ZGA pre-mayor) y L2C (ZGA mayor) son la familia OBOX. Cinco de los seis motivos de factores de transcripción principales enriquecidos en cromatina accesible (OBOX, OTX2, GSC, CRX y PITX1) en la etapa L2C son todos factores de transcripción homeobox similares a PRD que comparten el motivo de unión a TAATCC27. OBOX, una familia de factores de transcripción de dominio homeobox similar a PRD (OBOX1–OBOX8), regula la ZGA del ratón. Los ratones deficientes para *Obox1/2/5/7* transcritos maternamente y *Obox3/4* expresados cigóticamente tuvieron un arresto de dos células a cuatro células, acompañado de ZGA deteriorado. Los defectos de knock out de *Obox* podrían ser rescatados restaurando el OBOX materno

y cigótico, lo que indica que el OBOX materno y cigótico apoyan redundantemente el desarrollo embrionario. El análisis de unión a la cromatina mostró que el knock out de Obox afectó preferentemente a los objetivos de unión de OBOX. OBOX facilitó la "preconfiguración" de la ARN polimerasa II, ya que la polimerasa se reubicó desde los objetivos de unión unicelulares iniciales a los promotores del gen ZGA y potenciadores distales. La preconfiguración alterada de la polimerasa II en mutantes Obox estuvo acompañada por una transición defectuosa de accesibilidad a la cromatina y ZGA, así como una activación aberrante de los objetivos de la polimerasa II unicelular. La expresión ectópica de OBOX activó los genes ZGA y las repeticiones MERVL en células madre embrionarias de ratón. Estos datos reportados por Ji et al en 2023 parecen demostrar que OBOX regula la ZGA del ratón y la embriogénesis temprana.

El estudio del desarrollo post-implantación y del desarrollo intrauterino después de la implantación requiere modelos similares a embriones con morfogénesis organizada espacialmente y estructura de todos los tejidos embrionarios y extraembrionarios definitorios del concepto post-implantación (disco embrionario, disco bilaminar, saco vitelino, saco coriónico y capa de trofoblasto circundante). Las células madre embrionarias ingenuas de ratón dan lugar a células madre embrionarias y extraembrionarias capaces de autoensamblarse en modelos embrionarios basados en células madre estructuradas post-gastrulación con morfogénesis organizada espacialmente (llamados SEM). Bernardo Oldak y colaboradores (2023) utilizaron células madre embrionarias humanas ingenuas genéticamente no modificadas que recapitulan la organización de casi todos los linajes y compartimentos conocidos de embriones humanos post-implantación, incluidos el epiblasto, el hipoblasto, el mesodermo extraembrionario y la capa de trofoblasto que rodea estos últimos compartimentos. Estos SEM humanos completos demostraron dinámicas de crecimiento del desarrollo que se asemejan a los rasgos distintivos clave de la embriogénesis en la etapa posterior a la implantación hasta 13-14 días después de la fertilización (estadio de Carnegie 6a). Estos incluyen la formación del disco embrionario y del disco bilaminar, la lumenogénesis del epiblasto, la amniogénesis polarizada, la ruptura de la simetría anteroposterior, la especificación de las células germinales primordiales, el saco vitelino polarizado con la formación del endodermo visceral y parietal, la expansión del mesodermo extraembrionario que define una cavidad coriónica y un tallo conector, y un compartimento que rodea al trofoblasto que demuestra la formación de sincitios y lagunas.

Las células madre han proporcionado una alternativa para modelar experimentalmente etapas inaccesibles del desarrollo humano *in vitro*. Pedroza et al (2023) demostraron que las células madre pluripotentes humanas pueden activarse para autoorganizarse en estructuras tridimensionales que recapitulan algunos eventos espaciotemporales clave del desarrollo embrionario humano temprano posterior a la implantación. Este sistema captura de manera reproducible la diferenciación espontánea y el codesarrollo de linajes similares al epiblasto embrionario y similares al hipoblasto extraembrionario, establece centros de señalización clave con moduladores secretados y experimenta eventos similares a la ruptura de la simetría. La transcriptómica de células individuales confirma la diferenciación en diversos estados celulares del embrión humano perigastrulante sin establecer tipos de células placentarias, incluidas las firmas del epiblasto postimplantación, el ectodermo amniótico, la línea primitiva, el mesodermo, el endodermo extraembrionario temprano, así como la inducción inicial del saco vitelino. Este sistema captura características clave del desarrollo embrionario humano que abarca desde la etapa Carnegie 4 a la 7. Weatherbee et al (2023) establecieron otro modelo del embrión humano post-implantación, un embriode humano, que comprende tejidos embrionarios y extraembrionarios, combinando dos tipos de células extraembrionarias generadas por la sobreexpresión de factores de transcripción con células madre embrionarias de tipo salvaje y promovieron su autoorganización en estructuras que imitan varios aspectos del embrión humano post-implantación. Estos agregados autoorganizados contienen un dominio pluripotente similar al epiblasto rodeado de tejidos extraembrionarios similares. El dominio similar al epiblasto se diferencia de manera robusta en amnios, mesénquima extraembrionario y células similares a células germinales primordiales en respuesta a señales de proteínas morfogenéticas óseas. SOX17 desempeña un papel inhibitorio en la especificación de células similares al hipoblasto anterior. La modulación de las subpoblaciones en el compartimento similar al hipoblasto demuestra que las células similares a las extraembrionarias influyen en la diferenciación del dominio similar al epiblasto, lo que resalta la comunicación cruzada funcional entre tejidos. La metilación del ADN se considera uno de los mecanismos epigenéticos más importantes para

controlar las funciones de los genes relacionados con la diferenciación celular, el ciclo celular, la supervivencia celular, la autofagia y el desarrollo embrionario. La metilación del ADN (ADNm) en los sitios CpG es un marcador epigenético importante que regula la expresión génica. El ADNm suprime la expresión génica al bloquear los sitios de unión de los factores de transcripción en las regiones promotoras de genes. Sin embargo, el ADNm en el cuerpo del gen podría estar correlacionado positivamente con la expresión génica. Existe una relación espaciotemporal entre el ADNm y la expresión génica. Se sugiere que el ADNm es específico del desarrollo o del tejido y se correlaciona con la expresión de los genes correspondientes, según Wang et al (2022).

Las metiltransferasas de ADN (Dnmt) controlan la metilación del ADN, cuyos niveles se alteran de forma diferencial durante el desarrollo embrionario, y pueden determinar el destino de la diferenciación celular. Uysal et al (2023) analizaron el papel de las enzimas Dnmt1 y Dnmt3a en la diferenciación de la masa celular interna pluripotente (ICM) (marcador Nanog) y del trofoblasto (TE) (marcador Cdx2), la autofagia (marcador p62), la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la apoptosis (TUNEL) durante el desarrollo del embrión de preimplantación en ratones. La inactivación de Dnmt1 o Dnmt3a indujo significativamente la expresión de Cdx2 y Nanog. De manera similar, la expresión de p62, los niveles de ROS y la apoptosis aumentaron significativamente después del silenciamiento. Los genes Dnmt son muy cruciales para la determinación del destino embrionario y la supervivencia. En los embriones de mamíferos, la metilación del ADN se inicia hasta niveles máximos en el epiblasto por las metiltransferasas de ADN *de novo* DNMT3A y DNMT3B antes de que la gastrulación la diversifique a través de las regiones reguladoras. DNMT3A y DNMT3B se regulan de forma diferencial durante la bifurcación del endodermo y el mesodermo. La pérdida tanto de Dnmt3a como de Dnmt3b altera la salida del estado de epiblasto. La pérdida independiente de Dnmt3a o Dnmt3b conduce a pequeños sesgos en la bifurcación del mesodermo-endodermo y a la desregulación transcripcional. DNMT3A y DNMT3B impulsan una cinética de metilación distinta en el epiblasto. Las enzimas se compensan entre sí en el epiblasto, pero más tarde pueden facilitar la cinética de metilación específica del linaje a medida que su expresión diverge. La actividad diferencial de DNMT3A y DNMT3B se combina con el recambio de metilación vinculado a la replicación para aumentar la plasticidad epigenética en la gastrulación, tal como sugieren Mukamel et al (2022).

El embarazo es un estado de múltiples adaptaciones fisiológicas. Dado que la metilación del ADN es un mecanismo epigenético que regula la expresión génica y contribuye a las variaciones fenotípicas adaptativas, los cambios cronológicos en la metilación del ADN ocurren desde el primer trimestre de gestación hasta el tercero. Durante el embarazo, hay una ganancia de metilación en genes involucrados en la morfogénesis, como la ezrina, y una pérdida de metilación en genes que promueven el vínculo materno-infantil (AVP y PPP1R1B), según reportan Fradin et al (2023).

El análisis de la metilación del ADN en todo el genoma identificó 11 584 regiones metiladas de forma diferente (DMR) (7976 regiones hipermetiladas en embriones rápidos y 3608 regiones hipermetiladas en embriones lentos). Los embriones rápidos presentan más regiones clasificadas como hipermetiladas distribuidas por todo el genoma, como en intrones, exones, promotores y elementos de repetición, mientras que en embriones lentos, las regiones hipermetiladas están más presentes en las islas CpG. Según estudios reportados por Ispada et al, la cinética de las primeras escisiones influye en la metilación del ADN y los perfiles de expresión de genes relacionados con el metabolismo y las vías de diferenciación y puede afectar la viabilidad del embrión.

El arresto de la maduración de los ovocitos y el arresto embrionario temprano son fenotipos reproductivos importantes que resultan en infertilidad femenina y causan el fracaso recurrente de la tecnología de reproducción asistida (TRA). Para descifrar el papel de los DNM en el fracaso de la TRA y la infertilidad femenina con defectos en los ovocitos y embriones, Li et al (2023) exploraron el panorama de los DNM en 473 tríos padre-hijo infértiles e identificaron un conjunto de 481 DNM fiables distribuidos en 474 genes. El análisis de ontología génica revela que los genes identificados con DNM están enriquecidos en vías de señalización asociadas con procesos reproductivos femeninos como la meiosis, el desarrollo embrionario y el desarrollo de la estructura reproductiva. La tubulina alfa 4a (TUBA4A) muestra el enriquecimiento más significativo de DNM en los tríos padre-hijo infértiles. Los DNM en TUBA4A alteran el ensamblaje normal de la red de microtúbulos en células HeLa, y la

microinyección de ARNc de DNM TUBA4A causa anomalías en la maduración de ovocitos de ratón o en el desarrollo embrionario, lo que sugiere el papel patógeno de estos DNM en TUBA4A.

La desmetilación global del ADN es un sello distintivo de la reprogramación epigenética embrionaria. Los embriones activan mecanismos no canónicos de mantenimiento de la metilación del ADN para asegurar la herencia de características epigenéticas excepcionales de la línea germinal al soma. El gen *Rbmy1a1* ligado al cromosoma Y está altamente metilado en el esperma maduro y resiste la desmetilación del ADN después de la fertilización. La hipometilación aberrante del promotor *Rbmy1a1* da como resultado su activación ectópica, lo que causa letalidad periimplantacional específica de los machos. *Rbmy1a1* es un nuevo objetivo del complejo TRIM28, que es necesario para proteger su estado epigenético represivo durante la reprogramación epigenética embrionaria.

Durante la embriogénesis, la metilación del ADN, junto con otros factores epigenéticos, desempeña un papel esencial en la selección y el mantenimiento de la identidad celular. La metilación del ADN parece ser esencial para las etapas de pluripotencia del desarrollo embrionario. La deposición y eliminación dirigidas de la metilación del ADN por las DNMT y las proteínas TET, respectivamente, parecen ser necesarias para la gastrulación de los vertebrados.

Se considera que la reprogramación epigenética global es esencial durante el desarrollo del embrión para establecer la totipotencia. La desmetilación del ADN en todo el genoma es asimétrica entre el genoma paterno y el materno. El genoma paterno sufre una desmetilación activa del ADN mediada por la translocación diez-once (TET), que se completa antes del final del primer ciclo celular. Dado que las enzimas TET oxidan la 5-metilcitosina a 5-hidroximetilcitosina, se postula que esta última es una etapa intermedia hacia la desmetilación del ADN. El genoma materno está protegido de la desmetilación activa y sufre una desmetilación del ADN dependiente de la replicación. Sin embargo, varias especies no muestran el proceso de desmetilación asimétrica del ADN. Según los estudios de Heras et al, la 5-metilcitosina y la 5-hidroximetilcitosina están presentes explícitamente a lo largo del desarrollo pronuclear, con niveles de intensidad similares en ambos genomas parentales, en cigotos equinos producidos por ICSI. Sin embargo, los patrones de localización de la 5-metilcitosina y la 5-hidroximetilcitosina son diferentes, con la 5-hidroximetilcitosina distribuida homogéneamente en el ADN, mientras que la 5-metilcitosina tiende a agruparse en ciertas regiones. Los niveles de 5-metilcitosina aumentan en el genoma materno de PN1 a PN2, mientras que no se encuentran diferencias en PN3 y PN4. No se observan diferencias en el genoma paterno. El caballo no parece seguir el modelo murino clásico de desmetilación asimétrica, ya que no se demostró evidencia de desmetilación global del ADN del pronúcleo paterno durante el primer ciclo celular.

Las modificaciones epigenéticas afectan la regulación clave de la cromatina, incluida la transcripción y la reparación del ADN, que son fundamentales para el desarrollo normal del embrión. En los embriones porcinos, alrededor del período de activación del genoma embrionario (EGA), el gen 1 relacionado con Brahma (BRG1) y la lisina desmetilasa 1A (KDM1A), que pueden alterar el estado de metilación de la lisina 4 en la histona 3 (H3K4), se localizan en el núcleo en el día 3-4 del desarrollo. La abundancia de ARNm de BRG1, KDM1A, así como otras lisinas desmetilasas (KDM1B, KDM5A, KDM5B y KDM5C), es elevada en los embriones de división tardía en comparación con los de división temprana cerca del período EGA, aunque estas diferencias desaparecen en la etapa de blastocisto. La abundancia de H3K4 mono- (H3K4me) y di-metilación (H3K4me2) durante el período EGA se reduce en embriones de división tardía y menos competentes para el desarrollo, mientras que la abundancia de BRG1, KDM1A y H3K4me2 es mayor en embriones con más de ocho células en el día 3-4 de desarrollo en comparación con aquellos con menos de cuatro células. Las modificaciones epigenéticas alteradas de H3K4 alrededor del período EGA pueden afectar la capacidad de desarrollo de los embriones porcinos para alcanzar la etapa de blastocisto.

Un embarazo exitoso necesita iniciar sesgos inmunológicos hacia las respuestas de las células T auxiliares 2 (Th2). Los estudios sobre los cambios en la metilación del ADN de los genes de la vía de las células T Th1, Th2, Th17 y reguladoras antes y durante el embarazo indican que el 27.7% de los CpG relacionados con Th1 cambian durante la primera mitad del embarazo y el 36.1% en la segunda mitad. Los CpG de la vía Th2 cambian en una proporción similar. Estos cambios de metilación sugieren la participación de los CpG de las vías Th1 y Th2 en el sesgo inmunológico durante el embarazo.

Se cree que después de la fertilización se produce una remodelación extensa de la cromatina para permitir que comience un nuevo programa de desarrollo. Esto incluye cambios dinámicos en la metilación de histonas y, en particular, la remodelación de marcas heterocromáticas constitutivas como la trimetilación de la histona H4 Lys20 (H4K20me3). La función esencial de H4K20me1 en embriones de ratón preimplantacionales está bien establecida. Suv4-20h1/h2 están mayormente ausentes en embriones de ratón antes de la implantación, lo que subraya una rápida disminución de H4K20me3 desde la etapa de dos células en adelante. La expresión ectópica de Suv4-20h2 conduce a niveles sostenidos de H4K20me3, detención del desarrollo y defectos en la progresión de la fase S. El fenotipo del desarrollo se puede superar parcialmente mediante la inhibición de la vía ATR, lo que sugiere que la función principal de la remodelación de H4K20me3 después de la fertilización es permitir la progresión oportuna y coordinada de la replicación.

En los eucariotas, las modificaciones de histonas son reguladores epigenéticos clave que están asociados con características distintivas de la cromatina. Las modificaciones de histonas bivalentes describen una situación en la que un subconjunto de promotores tiene marcadores activadores (H3K4me3) y represores (H3K27me3) en células pluripotentes (ESC). Las modificaciones de histonas bivalentes ocurren en otras ubicaciones del genoma además de la región promotora. Las diferentes regiones genómicas ocupadas por modificaciones de histonas bivalentes exhiben especificidad espaciotemporal en cada etapa. La ontología génica y el análisis de motivos reflejaron cambios continuos y graduales de los genes objetivo durante diferentes procesos de desarrollo.

La reprogramación materna de la metilación de histonas es fundamental para restablecer la totipotencia en el cigoto. La reprogramación materna por la desmetilasa H3K4me1/2 SPR-5/LSD1/KDM1A está regulada por la proteína correpresora de cromatina, SPR-1/CoREST en *Caenorhabditis elegans* y ratones. En *C. elegans*, SPR-5 funciona como parte de un interruptor de reprogramación junto con la metiltransferasa H3K9 MET-2. La pérdida de SPR-1 da como resultado una pérdida parcial de la función de reprogramación materna de SPR-5. En ratones, una mutación puntual de separación de función Lsd1 M448V compromete la unión de CoREST y afecta levemente la actividad de la desmetilasa LSD1. Cuando la LSD1 materna en el ovocito se deriva exclusivamente de este alelo, la progenie fenocopia la mayor letalidad perinatal observada cuando la LSD1 se reduce por vía materna. En consecuencia, parece que CoREST tiene una función conservada para facilitar la reprogramación epigenética de la LSD1 materna, según señalan Carpenter y colegas (2023).

La acetilación de histonas es una modificación epigenética fundamental que controla la estructura de la cromatina y regula la expresión génica. Desempeña un papel esencial en la modulación de la transcripción cigótica y la especificación del linaje celular de los embriones en desarrollo. La histona desacetilasa 1 (Hdac1) se une progresivamente al genoma cigótico desde la mitad de la blástula en adelante. El reclutamiento de Hdac1 al genoma en la blástula se instruye maternamente. Los módulos reguladores cis (CRM) unidos por Hdac1 poseen firmas epigenéticas que subyacen a funciones distintas. Hdac1 no solo reprime la expresión génica al mantener un estado de hipoacetilación de histonas en la cromatina inactiva, sino que también mantiene la expresión génica al participar en ciclos dinámicos de acetilación-desacetilación de histonas en la cromatina activa; como resultado, Hdac1 mantiene estados de acetilación de histonas diferenciales de CRM unidos entre diferentes capas germinales y refuerza el programa transcripcional que subyace a las identidades del linaje celular, tanto en el tiempo como en el espacio, según Zhou et al (2023).

La accesibilidad dinámica de la cromatina regula la determinación del destino de las células madre y la homeostasis tisular mediante el control de la expresión génica. Como enzima modificadora de histonas que media predominantemente la metilación de la lisina 27 en la histona H3 (H3K27me1/2/3), el complejo represor Polycomb 2 (PRC2) desempeña el papel canónico de dirigirse a los reguladores del desarrollo durante la diferenciación y transformación de las células madre. El desarrollo del ectodermo embrionario (EED), la subunidad de andamiaje central de PRC2 y como proteína que reconoce H3K27me3, se ha implicado ampliamente en la estabilización de PRC2 y en la estimulación alostérica de PRC2. Las modificaciones epigenéticas asociadas a EED son indispensables para el mantenimiento y la diferenciación de las células madre en linajes celulares específicos, de acuerdo a los estudios de Huang et al (2023).

La metilación de la histona 3 lisina 4 (H3K4) es una marca epigenética universal mediada en mamíferos por seis metiltransferasas H3K4 relacionadas con la mosca *Trithorax*, incluyendo dos ortólogos *Set1* de levadura (*Setd1a* y *Setd1b*). *Setd1a* no desempeña ningún papel en la ovogénesis, y la deficiencia de *Setd1b* causa esterilidad femenina en ratones. Los ovarios knock-out condicionales de *Gdf9-iCre* específico de ovocitos (*Setd1bGdf9 cKO*) se desarrollan a través de todas las etapas; sin embargo, la pérdida folicular se acumula con la edad y los ovocitos en metafase II (MII) no fertilizados exhiben irregularidades de la zona pelúcida y el huso meiótico. La mayoría de los cigotos *Setd1bGdf9 cKO* permanecen en la etapa pronuclear y muestran polispermia en el espacio perivitelino. *Setd1b* promueve la expresión de los principales factores de transcripción de los ovocitos, entre ellos *Obox1*, *2*, *5*, *7*, *Meis2* y *Sall4*. *Setd1b* también promueve la expresión de reguladores negativos del desarrollo de los ovocitos, con múltiples factores *Zfp-KRAB* implicados. *Setd1b* actúa como un gen de efecto maternal a través de la regulación del programa de expresión génica de los ovocitos.

Los embriones de mamíferos sufren una remodelación epigenética drástica que puede tener un profundo impacto tanto en la transcripción genética como en la capacidad general del desarrollo del embrión. Los miembros de la familia SWI/SNF (Switch/Sucrose non-fermentable) de complejos de remodelación de cromatina repositionan los nucleosomas y alteran la accesibilidad de los factores de transcripción. Estos grandes complejos multiproteicos poseen una ATPasa de tipo SNF2 (SMARCA4, SMARCA2) como su subunidad catalítica central y son dirigidos a *loci* específicos por subunidades asociadas. ARID1A, una de las subunidades del complejo SWI/SNF, puede afectar la metilación de histonas en células somáticas. Los niveles de transcripción de ARID1A se reducen en embriones porcinos de 4 células en comparación con los ovocitos en etapa de vesícula germinal, lo que sugiere que ARID1A sería necesaria para el desarrollo en etapa de escisión porcina.

El gen que codifica para la histona H3 lisina 9 metiltransferasa G9A se elimina condicionalmente en las células de la cresta neural con *Wnt1-Cre*. Los mutantes muestran una osificación incompleta. Las regiones reguladoras *Twist1* y *Twist2* contienen las marcas represivas H3K9me2 catalizadas por G9A, que se eliminan cuando se agrega el inhibidor de G9A BIX-01294.

Las modificaciones epigenéticas en el dominio C-terminal de las histonas coordinan eventos importantes durante el desarrollo temprano, incluida la activación del genoma embrionario (EGA) y la diferenciación celular. Se determinó el perfil de expresión de ARNm de las principales desmetilasas de lisina (KDM) que actúan sobre la lisina 4 (H3K4), 9 (H3K9) y 27 (H3K27) de la histona H3 en las etapas pre, durante y post EGA de embriones bovinos y porcinos producidos por fertilización *in vitro* (FIV) y transferencia nuclear de células somáticas (SCNT). En embriones de FIV, la expresión de ARNm fue más alta alrededor del período EGA [(D3 para porcinos (KDM2B, KDM5B, KDM5C, KDM4B, KDM4C, KDM6A, KDM6B y KDM7A); D4 para bovinos (KDM1A, KDM5A, KDM5B, KDM5C, KDM3A, KDM4A, KDM4C y KDM7A)]. El perfil de ARNm de KDM1A, KDM2B, KDM3A, KDM3B, KDM6A y KDM6B difirió entre embriones de FIV porcinos y bovinos. Otras diferencias epigenéticas observadas entre SCNT y FIV indican la existencia de cambios específicos de la especie durante la reprogramación celular en embriones.

La variante de histona H3.3 está codificada por dos genes distintos, H3F3A y H3F3B, que están estrechamente asociados con genes transcritos activamente. El reemplazo de H3.3 es continuo y esencial para mantener la transcripción correcta. Tras la fecundación, H3.3 se incorpora a la cromatina parental y es necesaria para la formación de blastocistos en ratones. El proceso de intercambio de H3.3 se ve facilitado por la chaperona HIRA, en particular durante el desarrollo del cigoto. H3.3 es necesaria para el desarrollo embrionario temprano bovino. La abundancia de ARNm de H3F3A es estable, mientras que los ARNm de H3F3B y HIRA son relativamente dinámicos durante el desarrollo embrionario temprano. La cantidad de ARNm de H3F3B también es considerablemente mayor que la de H3F3A. La eliminación de H3.3 disminuye la expresión del marcador de pluripotencia NANOG y del marcador del trofoblasto CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo) en blastocistos bovinos. La abundancia de la histona H1 se reduce en embriones deficientes en H3.3, lo que fue similar a los efectos posteriores a la eliminación de CHD1 (proteína de unión al ADN de la helicasa del cromodominio 1). La H3.3 es necesaria para las modificaciones epigenéticas correctas y la deposición de H1.

El compromiso y la progresión del linaje osteogénico están controlados por múltiples vías de señalización (WNT, BMP, FGF) que convergen en factores de transcripción relacionados con el hueso. El acceso de los factores de transcripción osteogénicos a la cromatina está controlado por reguladores epigenéticos que generan modificaciones postraduccionales de las histonas. Las células con mayor potencial osteogénico tienen niveles más altos de la metiltransferasa H4K20 Suv420h2 en comparación con otras metiltransferasas (Suv39h1, Suv39h2, Suv420h1, Ezh1, Ezh2). Seis reguladores epigenéticos se expresan transitoriamente en diferentes etapas de la diferenciación de los osteoblastos, con niveles máximos de ARNm de Suv39h1 y Suv39h2 que preceden a la expresión máxima de Suv420h1 y Suv420h2 y etapas de desarrollo que reflejan, respectivamente, la deposición temprana y tardía de la matriz de colágeno. El análisis de la pérdida de función de Suv420h2 por depleción de ARNi muestra la pérdida de la metilación de H4K20 y la disminución de la expresión de biomarcadores óseos. Suv420h2 es necesaria para la mineralización de la matriz durante la diferenciación de los osteoblastos. Suv420h2 controla el metiloma de H4K20 de los osteoblastos y es fundamental para la progresión normal de la osteoblastogénesis.

La generación dinámica y el borrado de la modificación represiva de la histona tri-metil histona H3 lisina 27 (H3K27me3) en las células del estroma decidual determinan ambos elementos del éxito del embarazo en ratones. En la gestación temprana, el silenciamiento transcripcional inducido por H3K27me3 de genes diana seleccionados aseguró la quiescencia uterina al evitar que la decidua expresara receptores hormonales inductores del parto, manifestara inmunidad tipo 1 y, lo más inesperado, generara miofibroblastos y respuestas asociadas de cicatrización de heridas. En la gestación tardía, la desmetilación de H3K27 en todo el genoma permitió la regulación positiva del gen diana, la activación decidual y la entrada del parto.

El código de histonas es un regulador epigenético establecido del desarrollo embrionario temprano. El residuo de lisina K9 de la histona H3 (H3K9) es un objetivo principal de SIRT1, un miembro de la familia de enzimas desacetilasas de histonas dependientes de NAD<sup>+</sup> que se dirigen tanto a sustratos histónicos como no histónicos. Estudios recientes sobre el efecto de la actividad de SIRT1 en la metilación y acetilación de H3K9 en cigotos y la importancia de las modificaciones de H3K9 para el desarrollo embrionario temprano revelaron que los activadores de SIRT1 (resveratrol, BML-278) aumentan la metilación de H3K9 y suprimen la acetilación de H3K9 tanto en el pronúcleo paterno como en el materno. Por el contrario, los inhibidores de SIRT1 (nicotinamida, sirtinol) suprimen la metilación y aumentan la acetilación de H3K9 pronuclear. En el desarrollo embrionario temprano, el efecto positivo de la activación selectiva de SIRT1 en la tasa de formación de blastocisto se correlaciona con la intensidad de la señal de la ligasa de ubiquitina ooplasmática MDM2, un sustrato conocido de SIRT1 y factor limitante de la remodelación del epigenoma. SIRT1 modula el código de histonas cigóticas a través de la desacetilación directa y a través de objetivos no histónicos, lo que resulta en un aumento de H3K9me3.

Los cambios en las modificaciones epigenéticas durante el desarrollo embrionario temprano afectan significativamente la activación del genoma embrionario (EGA) de los mamíferos y se conservan en las especies. La expresión de Zfp296 (proteína de dedo de zinc 296) es mayor en la etapa de EGA que en la etapa de ovocito en tres especies. Zfp296 se conservó en embriones humanos, de ratón, de cabra, de oveja, de cerdo y bovino. ZFP296 interactúa con los reguladores epigenéticos KDM5B, SMARCA4, DNMT1, DNMT3B, HP1β y UHRF1. Los dominios de dedo de zinc Cys2-His2(C2H2) TYPE2 TYPE3 de ZFP296 co-regularon el nivel de modificación de la trimetilación de la lisina 9 en la subunidad proteica de la histona H3 (H3K9me3). ZFP296 también se enriqueció en Trim28, Suv39h1, Setdb1, Kdm4a y Ehmt2 en el genoma de las células madre embrionarias. La supresión de la expresión de Zfp296 en el cigoto tardío del ratón provocó la detención temprana del desarrollo de los embriones de ratón y el fracaso resultante de una disminución de H3K9me3. Zfp296 es un modulador de H3K9me3 que es esencial para la activación del genoma embrionario de los embriones de ratón, según los estudios de Gao y colaboradores (2023).

Los lncRNA desempeñan un papel muy importante en la regulación del desarrollo embrionario. Los lncRNA clave que regulan el desarrollo embrionario se examinaron mediante el análisis del patrón de expresión de los lncRNA en embriones porcinos de fertilización *in vivo*. Al inhibir la expresión de

lncRNA en embriones de fertilización *in vitro* (IVF), Zhang et al (2022) investigaron su función y mecanismo de regulación del desarrollo embrionario. El patrón de expresión de lncRNA fue consistente con el momento de la activación del gen. Los lncRNA se expresaron en gran medida en la etapa de 4 células a blastocisto, pero apenas se expresaron en la etapa de ovocitos y 2 células. Esta parte de los lncRNA puede regular la expresión genética. El lncRNA LOC102165808 (llamado lncT porque el gen cercano a este lncRNA es TFAP2C) fue uno de ellos. La inactivación (KD) de lncT inhibió el desarrollo embrionario, lo que resultó en una disminución de H3K4me3, H3K4me2 y H3K9me3, y un aumento de la metilación del ADN. SIN3A fue el gen más disminuido en los embriones lncT-KD. Hubo un defecto grave en la formación de blastocisto en los embriones SIN3A-KD. Tanto lncT como SIN3A podrían afectar a NANOG e inducir más apoptosis celular. La inhibición de lncT inhibe el desarrollo embrionario al regular H3K4me3, H3K4me2, la metilación del ADN, el gen de pluripotencia y la apoptosis, y SIN3A es uno de los genes posteriores de lncT en la regulación del desarrollo embrionario.

La familia de enzimas de remodelación de cromatina dependientes de ATP que se unen al ADN de la helicasa de cromodominio (CHD) del grupo III (CHD6, CHD7, CHD8, CHD9) regula la transcripción y está involucrada en el desarrollo y la enfermedad (p. ej., síndrome CHARGE, trastornos del espectro autista). CHD6 y CHD7 se unen con alta afinidad al ADN de enlace corto, mientras que CHD8 requiere ADN más largo para unirse. CHD8 desliza los nucleosomas hacia posiciones con más ADN de enlace flanqueante que CHD7. CHD6 altera los nucleosomas de una manera claramente no deslizante.

El gen CDKN1C codifica la proteína p57Kip2, el tercer miembro de la familia CIP/Kip (p27Kip1 y p21Cip1). p57Kip2 inhibe los complejos ciclina/quinasa dependiente de ciclina y modula la progresión del ciclo de división celular. p57Kip2 se ha asociado clásicamente con la embriogénesis correcta, ya que los ratones sin CDKN1C no son vitales. Las alteraciones de CDKN1C causan tres síndromes hereditarios humanos, caracterizados por una tasa de crecimiento alterada. CDKN1C se mapea en 11p15.5 y muestra impronta regional con transcripción del alelo materno. La transcripción de CDKN1C está regulada por la metilación del ADN, la metilación/acetilación de histonas específicas y los lncRNA y miRNA.

La comunicación cruzada entre los factores de crecimiento (GF) y las hormonas esteroides es un fenómeno recurrente en la embriogénesis. La interacción entre el EGF y los glucocorticoides (GC) involucra factores de transcripción como p53 y NF- $\kappa$ B, junto con una reducción de la pausa y el desplazamiento de la ARN polimerasa II (RNAPII) tanto en los promotores como en los cuerpos de los genes inducibles por GF. Los GC inhiben los bucles de retroalimentación positiva activados por los GF y estimulan los bucles inhibidores recíprocos. Según datos de Enuka et al, ninguna alteración en la metilación del ADN acompaña los eventos transcripcionales instigados por cualquiera de los estímulos; sin embargo, la desmetilación forzada de las regiones reguladoras amplió el repertorio de genes inducibles por GF. Los potenciadores y promotores están preparados para la activación por GF y GC. Los GF mejoran la unión del receptor de GC al ADN y promueven la elongación productiva de la RNAPII. Las regiones genómicas no metiladas que codifican módulos reguladores de retroalimentación y reclutan de manera diferencial RNAPII y acetilasas/desacetilasas son la base de la comunicación cruzada entre los GF y una hormona esteroide.

IGF1 es una molécula clave en la regulación del crecimiento y el metabolismo. Se sabe que la baja secreción de IGF1 causa restricción del crecimiento en la infancia, así como metabolismo lipídico desregulado, enfermedad cardiovascular y diabetes en la edad adulta. El promotor P2 del gen IGF1 está altamente metilado, lo que resulta en una baja secreción de IGF1 en bebés pequeños y niños. Kantake et al (2020) estudiaron cuándo ocurre este programa epigenético durante el desarrollo intrauterino. Analizaron 56 bebés prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación, incluidos 19 bebés con restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) cuyos pesos al nacer fueron inferiores a -2DE calculados por los conjuntos de datos japoneses. A diferencia de los bebés y niños a término, la metilación de los seis sitios CpG se correlacionó positivamente con el peso corporal y la longitud corporal al nacer. Los niveles de metilación del promotor P2 de IGF1 se redujeron significativamente en los seis sitios CpG en los bebés con RCIU. El gen IGF1 se activa epigenéticamente antes de las 32 semanas de gestación en los bebés con RCIU y el gen activado puede quedar suprimido después de este punto temporal.

En algunas especies, las altas frecuencias de alelos deletéreos para los machos son atribuibles a la actividad del par distorsionador-supresor del cromosoma Y y estos alelos se suprimen a través de la modificación epigenética. La supresión de alelos deletéreos para los machos da como resultado una

selección negativa dependiente de la frecuencia del distorsionador y supresor del cromosoma Y; un requisito para un polimorfismo estable del par distorsionador-supresor del cromosoma Y. El distorsionador del cromosoma Y parece ser responsable de la selección positiva de alelos deletéreos para los machos y el supresor del cromosoma Y de la selección positiva de estos alelos. Los alelos deletéreos para los machos están asociados con la susceptibilidad a enfermedades y factores estresantes ambientales deletéreos.

La mutación de residuos altamente conservados en factores de transcripción puede afectar las interacciones proteína-proteína o proteína-ADN, lo que conduce a una desregulación de la red genética y a enfermedades humanas. Las mutaciones humanas en GATA4, un factor de transcripción cardiogénico, causan defectos del tabique cardíaco y miocardiopatía. Los cardiomiocitos derivados de iPS de sujetos con una mutación sin sentido heterocigótica GATA4-G296S muestran contractilidad, manejo del calcio y actividad metabólica deteriorados. En los cardiomiocitos humanos, GATA4 coocupa ampliamente los potenciadores cardíacos con TBX5, otro factor de transcripción que causa defectos del tabique cuando está mutado. La mutación GATA4-G296S interrumpió el reclutamiento de TBX5, particularmente a los superpotenciadores cardíacos, concomitantemente con la desregulación de los genes relacionados con las anomalías fenotípicas, incluida la septación cardíaca. La mutación GATA4-G296S puede provocar la falla de la represión mediada por GATA4 y TBX5 en genes no cardíacos y estados de cromatina abierta mejorados en promotores endoteliales/endocárdicos.

La gestación tardía se ha asociado con una mayor prevalencia de apnea obstructiva del sueño (AOS). La hipoxia intermitente en la gestación tardía puede inducir efectos a largo plazo en el crecimiento somático, la homeostasis energética y la función metabólica en la descendencia. Las perturbaciones fetales por AOS durante el embarazo causan disfunción metabólica a largo plazo en la descendencia masculina adulta. Este proceso puede involucrar 1520 DMR asociados con 693 genes relacionados con la regulación metabólica y la inflamación.

El control preciso de la expresión génica durante el desarrollo está orquestado por factores de transcripción y correguladores, incluidos los modificadores de la cromatina. La GCN5, una acetiltransferasa de histonas esencial para el desarrollo embrionario, es necesaria para la expresión adecuada de múltiples genes que codifican componentes de la vía de señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) en los cuerpos embrionarios (EB) tempranos. Los EB *Gcn5*<sup>-/-</sup> muestran una activación deficiente de ERK y p38, una mala localización de los componentes del citoesqueleto y una capacidad comprometida para diferenciarse hacia el linaje mesodérmico. Al menos, 7 genes son objetivos putativos de GCN5 durante la diferenciación temprana, 4 de los cuales son objetivos de cMYC.

## Organogénesis

La perturbación de las metiltransferasas de ADN (DNMT) y la vía activa de desmetilación del ADN a través de las metilcitosina dioxigenasas de translocación diez-once (TET) da como resultado graves defectos de desarrollo y letalidad embrionaria. Tanto las enzimas metiltransferasas de mantenimiento como las *de novo* son prescindibles para la formación de todos los tipos celulares principales en E8.5 en la organogénesis de ratones. Las metiltransferasas de ADN son necesarias para el silenciamiento de destinos celulares anteriores o alternativos, como la pluripotencia y los programas extraembrionarios. La eliminación de las tres enzimas TET produce sesgos de linaje sustanciales y la incapacidad de generar células especializadas primitivas. Esto está relacionado con la incapacidad de desmetilar elementos reguladores distales en embriones con triple knock-out de Tet, según (Clark et al (2022)).

El miR-203 es un microARN supresor de tumores con funciones conocidas en la metástasis del cáncer. Sánchez-Vásquez et al (2019) exploraron su papel normal en el desarrollo de la cresta neural. Durante la transición epitelial a mesenquimal de las células de la cresta neural para emigrar del tubo neural, miR-203 muestra un patrón de expresión recíproco con los reguladores clave de la delaminación de la cresta neural, Phf12 y Snail2, e interactúa con sus 3'UTR. El mantenimiento ectópico de miR-203 inhibe la migración de la cresta neural en pollos, mientras que su inhibición funcional mediante un vector "esponja" o morfolino promueve la delaminación prematura de la cresta neural. La represión epigenética de miR-203 está mediada por la ADN metiltransferasa *de novo* DNMT3B, cuyo

reclutamiento a las regiones reguladoras en el *locus* miR-203 está dirigido por SNAIL2 en un ciclo de retroalimentación negativa.

El hipocampo es uno de los dos nichos en el cerebro de los mamíferos con neurogénesis persistente hasta la edad adulta. La capacidad neurogénica de las células madre neuronales (CMN) del hipocampo disminuye con la edad, pero los mecanismos moleculares de este proceso siguen siendo desconocidos. El factor de crecimiento de fibroblastos 13 (FGF13) es esencial para la neurogénesis posnatal en el hipocampo de ratones, y la deficiencia de FGF13 afecta el aprendizaje y la memoria. FGF13A, la isoforma nuclear de FGF13, está involucrada en el mantenimiento de las CMN y la supresión de la diferenciación neuronal durante el desarrollo hipocampal posnatal. FGF13A interactúa con ARID1B, una unidad del complejo de remodelación de cromatina del factor asociado a Brahma y suprime la expresión de genes asociados a la diferenciación neuronal a través de la modificación de la cromatina. El FGF13A es un regulador importante para mantener la autorrenovación y la capacidad neurogénica de las células madre neuronales en el hipocampo posnatal bajo control epigenómico, según Yang et al (2021).

El desarrollo del sistema cardiovascular es esencial en la vida embrionaria y fetal. El corazón es el primer órgano funcional del feto. La formación del corazón es un proceso morfogenético complejo regulado por mecanismos genéticos y epigenéticos. La cardiopatía congénita (CHD) es el defecto de nacimiento más común entre los recién nacidos en todo el mundo y contribuye a una morbilidad y mortalidad infantil significativa. En el complejo proceso de cardiogénesis, que está regido por múltiples vías interconectadas y dependientes de la dosis, la regulación epigenómica del sustrato genómico es fundamental.

Las marcas epigenéticas regulan el panorama transcriptómico al facilitar el empaquetamiento y desenrollado estructural del genoma, que está fuertemente plegado dentro del núcleo. La metilación de histonas específicas de lisina es una de esas marcas. Desempeña papeles cruciales durante el desarrollo, incluso en las decisiones sobre el destino celular, en la formación de patrones tisulares y en la regulación de los procesos metabólicos celulares. También se ha asociado con diversos trastornos del desarrollo humano. La enfermedad cardíaca se ha relacionado con la metilación desregulada de la lisina de la histona, y las metiltransferasas específicas de lisina (KMT) están sobrerrepresentadas entre los genes con variantes asociadas con la enfermedad cardíaca congénita, como sugieren Zhu et al (2023).

El paisaje epigenético determina el destino celular durante el desarrollo del corazón. El complejo represor Polycomb 2 (PRC2) media la actividad de la metiltransferasa de histonas durante la diferenciación de las células cardíacas. El complejo PRC2 contiene las proteínas de desarrollo del ectodermo embrionario (EED), supresor de zeste (SUZ12), las proteínas de unión a histonas del factor de ensamblaje de cromatina 1 (CAF1), RBBP4 y RBBP7, y la metiltransferasa de histonas llamada potenciador de zeste (EZH2 o EZH1), que incorpora el dominio Su(var)3-9, potenciador de zeste, Trithorax (SET). Los ratones cardíacos deficientes en PRC2 presentan malformaciones cardíacas congénitas letales. El proceso dinámico de las decisiones sobre el destino de las células cardíacas está controlado por PRC2 y el paisaje epigenético mediado por PRC2. Aunque se informó ampliamente que lncRNA individuales específicos, incluido Braveheart, regulan los reclutamientos de PRC2 a sus objetivos específicos, también se identificó que un perfil de unión de ARN promiscuo por parte de PRC2 desempeña un papel esencial en la decisión del destino de las células cardíacas (Wang et 2022).

El corazón de los mamíferos en desarrollo experimenta un cambio metabólico importante de la glucólisis hacia la oxidación mitocondrial, de modo que los defectos de fosforilación oxidativa pueden presentarse con anomalías cardíacas. Ohanele et al (2023) describieron un nuevo vínculo mecanicista entre las mitocondrias y la morfogénesis cardíaca, descubierto al estudiar ratones con pérdida sistémica del transportador de citrato mitocondrial SLC25A1. Los embriones nulos de Slc25a1 mostraron un crecimiento deficiente, malformaciones cardíacas y una función mitocondrial aberrante. Los embriones haploinsuficientes de Slc25a1, que son abiertamente indistinguibles del tipo salvaje, exhibieron una mayor frecuencia de estos defectos, lo que sugiere efectos dependientes de la dosis de Slc25a1. Existe una asociación entre variantes patógenas humanas ultrarraras de SLC25A1 y cardiopatías congénitas pediátricas. SLC25A1 puede vincular las mitocondrias a la regulación

transcripcional del metabolismo a través del control epigenético de PPAR $\gamma$  para promover la remodelación metabólica en el corazón en desarrollo. SLC25A1 es un nuevo regulador mitocondrial de la morfogénesis ventricular y la maduración metabólica cardíaca con un posible papel patogénico en las cardiopatías congénitas.

Los factores ambientales pueden influir en el desarrollo de la tetralogía de Fallot (TOF), y los patrones de metilación del ADN pueden revelar firmas químicas específicas de perturbaciones durante el desarrollo cardíaco. Nelson et al (2022) investigaron si las células sanguíneas y bucales podrían ser sustitutos viables del miocardio. La comparación de los perfiles de metilación del ADN en sangre, boca y miocardio sugirió que las muestras de miocardio y boca eran las más similares, difiriendo en la metilación del ADN en solo el 1.3% (11 386) de los sitios CpG, mientras que el miocardio y la sangre eran los más diferentes, con 146 857 sitios CpG metilados estadísticamente diferentes (~17% de diferencia). Los hisopos bucales fueron significativamente más variables que las muestras de sangre o miocardio. En los análisis específicos de genes, SCO2, GATA4, NOTCH4, WNT7A y DKK2 mostraron perfiles de metilación del ADN conservados en todos los tipos de tejido, mientras que HAND1, JAG1, NKX2-5, TBX5 y TBX20 mostraron patrones de metilación del ADN específicos de tejido más distintivos.

La miogénesis fetal representa un período crítico del desarrollo del músculo esquelético y requiere la expresión coordinada de miles de genes. Los mecanismos epigenéticos, incluida la metilación del ADN, impulsan la regulación transcripcional durante el desarrollo. Corbett et al (2023) estudiaron la metilación del ADN en el músculo longissimus dorsi del cerdo a los 41 y 70 días de gestación (dg), así como la secuenciación de ARN y ARN pequeño para identificar cambios coordinados en la metilación y la expresión entre etapas miogénicas. Identificaron 45 739 regiones metiladas diferencialmente (DMR) entre etapas, y la mayoría (N = 34 232) estaban hipometiladas a los 70 frente a los 41 dg. La integración de los datos de metilación y transcriptómicos reveló fuertes asociaciones entre la metilación diferencial de genes y la expresión. La metilación diferencial de miRNA se correlacionó negativamente con la abundancia, y la expresión dinámica de los miRNA ensayados persistió después del nacimiento. El análisis de motivos reveló un enriquecimiento significativo de motivos de factores reguladores miogénicos entre las regiones hipometiladas, lo que sugiere que la hipometilación del ADN puede funcionar para aumentar la accesibilidad de los factores de transcripción específicos del músculo. Los DMR de desarrollo se enriquecen con SNP de GWAS para rasgos relacionados con los músculos y la carne, lo que demuestra el potencial de los procesos epigenéticos para influir en la diversidad fenotípica.

Se sabe que la dinámica de la actina orquesta varios procesos miogénicos en las células progenitoras. Twinfilin-1 (TWF1) es un factor despolimerizador de actina que desempeña un papel crucial en la diferenciación de las células progenitoras miogénicas. Nguyen y Lee (2023) investigaron cómo miR-665-3p afecta la expresión de TWF1, la modulación de los filamentos de actina, la proliferación y la diferenciación miogénica en las células progenitoras. El ácido palmítico, el ácido graso saturado más prevalente en los alimentos, suprimió la expresión de TWF1 e inhibió la diferenciación miogénica de las células C2C12 al tiempo que aumentó el nivel de expresión de miR-665-3p. miR-665-3p inhibió la expresión de TWF1 al dirigirse directamente a TWF1 3'UTR. miR-665-3p acumuló actina filamentosa (F-actina) y mejoró la translocación nuclear de la proteína asociada a Yes 1 (YAP1), promoviendo en consecuencia la progresión y proliferación del ciclo celular. El miR-665-3p suprimió las expresiones de factores miogénicos (MyoD, MyoG, MyHC) y perjudicó la diferenciación de mioblastos. El miR-665-3p inducible por SFA suprime la expresión de TWF1 epigenéticamente e inhibe la diferenciación miogénica al facilitar la proliferación de mioblastos a través del eje F-actina/YAP1.

El circRNA desempeña un papel importante en la regulación de la miogénesis. Chen et al (2022) analizaron los perfiles de expresión de circRNA durante las etapas de proliferación y diferenciación de los mioblastos de búfalo. Se identificaron un total de 3142 candidatos a circRNA y se descubrió que 110 de ellos se expresaban de manera diferencial en las etapas de proliferación y diferenciación de las bibliotecas de mioblastos de búfalo. Un circRNA de 347 nt (circCLTH) consta de tres exones y se expresa específicamente en los tejidos musculares. Es un ARN no codificante altamente conservado con una homología de alrededor del 95% con los circARN humanos y de ratón. El circCLTH puede capturar la proteína PLEC, promover la proliferación y diferenciación de los mioblastos e inhibir la apoptosis. La sobreexpresión de circCLTH *in vivo* sugiere que el circCLTH está involucrado en la estimulación de la

regeneración del músculo esquelético. El circCLTH es un nuevo regulador no codificante que promueve la proliferación y diferenciación de los mioblastos y los músculos esqueléticos.

Las distintas ubicaciones de los diferentes depósitos de tejido adiposo blanco sugieren una regulación del desarrollo específica de la anatomía. Liu et al (2023) informaron sobre una población de células del linaje Tcf21 (LC Tcf21) presentes exclusivamente en el tejido adiposo visceral (VAT) que contribuye dinámicamente al desarrollo y la expansión del VAT. Durante el desarrollo, el linaje Tcf21 da lugar a los adipocitos. En ratones adultos, las LC Tcf21 se transforman en un estado fibrótico o inactivo. Los análisis multiómicos muestran cambios consistentes en la expresión génica y la accesibilidad de la cromatina en las células de leche Tcf21. La pérdida de Tcf21 promueve la adipogénesis y el progreso del desarrollo de las células de leche Tcf21, lo que conduce a una mejor salud metabólica en el contexto de la obesidad inducida por la dieta. Los estudios mecanicistas muestran que el efecto inhibitorio de Tcf21 en la adipogénesis está mediado al menos parcialmente por la acentuación de la expresión de Dlk1.

En los mamíferos domésticos, el estrés por frío disminuye la tasa de supervivencia de los recién nacidos y aumenta el costo del manejo. El tejido adiposo pardo (BAT) es el principal órgano termogénico de los cachorros, y un BAT fetal bien desarrollado (FBAT) es beneficioso para que los recién nacidos mantengan la temperatura central durante los primeros días de vida. Los conejos (*Oryctolagus cuniculus*) son animales domésticos económicamente importantes en los que un análisis histológico muestra que el contenido tisular, la capacidad termogénica y el contenido lipídico del FBAT aumentan drásticamente desde el día 21 de gestación (G21) hasta el día 24 de gestación (G24). Se identificaron muchos genes, miRNA y regiones accesibles a la cromatina como significativamente modificados de G21 a G24. Los genes sobreexpresados de G21 a G24 se enriquecieron significativamente en las vías de señalización relacionadas con el metabolismo mitocondrial y la termogénesis. Los picos en los promotores tienen un efecto más regulador que los picos en otros elementos genómicos sobre la expresión de sus genes cercanos en las FBAT. Los genes sobreexpresados que están asociados con una mayor accesibilidad a la cromatina en las regiones promotoras están involucrados en las vías de señalización relacionadas con el metabolismo energético. Los genes que tienen una mayor tendencia a ser regulados por miRNA que la accesibilidad a la cromatina en los promotores de genes están involucrados en las vías de señalización de apelina, insulina y endocitosis. El análisis de la huella del factor de transcripción (TF) de todo el genoma identificó al factor 1 de células B tempranas (EBF1) como un factor clave durante el desarrollo temprano de las FBAT. Las vías de metabolismo del carbono, ciclo del citrato y señalización de PPAR se enriquecen significativamente mediante la red de TF en cascada regulada por EBF1 prevista, según Du y colegas (2022).

Un fenómeno epigenético importante durante la embriogénesis temprana es el silenciamiento epigenético de uno de los dos cromosomas X en los embriones femeninos, lo que garantiza una producción igual de expresión génica ligada al cromosoma X entre los sexos. Se cree que la inactivación del cromosoma X (XCI) se establece dentro de las primeras tres semanas del desarrollo humano, aunque el cromosoma X inactivo se reactiva en las células germinales primordiales (PGC) que migran a las gónadas embrionarias, de acuerdo a las investigaciones de Khan et al (2023).

La intolerancia fetal al parto es una indicación común para el parto por cesárea. Los patrones de metilación del ADN en los sitios CpG en todo el genoma interrogados en busca de asociaciones con la intolerancia fetal al parto identificaron 4 sitios CpG en el gen SLC9B1, un intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . La metilación del ADN y la expresión génica se asociaron negativamente cuando se examinaron longitudinalmente durante el embarazo. La intolerancia fetal al parto se puede predecir con precisión a partir de muestras de sangre materna obtenidas entre las 24 y 32 semanas de gestación mediante la evaluación de los patrones de metilación del ADN de SLC9B1.

## Exposición embriofetal

El período de desarrollo intrauterino es una de las ventanas más críticas durante las cuales las condiciones y exposiciones adversas pueden influir en el crecimiento y desarrollo del feto, así como en su salud y comportamiento posnatales futuros. La sustancia más utilizada es el tabaco (19%-50%), seguido del alcohol (16-23%), el cannabis (2.5%) y otras sustancias ilícitas (cocaína, anfetaminas, opioides (5%).

La experiencia paterna puede influir en el desarrollo de la descendencia a través de la herencia de la línea germinal, pero las madres pueden servir como un factor modulador para determinar el impacto de las influencias paternas en el desarrollo de la descendencia. Los cambios epigenéticos inducidos por el estrés en la línea germinal pueden heredarse y pueden tener un profundo impacto en el desarrollo de la descendencia. Los ovocitos de *Drosophila* transmiten la marca de histona represiva H3K27me3 a su descendencia. La contribución materna de la histona metiltransferasa Enhancer of zeste, el componente enzimático del complejo represivo Polycomb 2, es necesaria para la propagación activa de H3K27me3 durante la embriogénesis temprana. H3K27me3 en el embrión temprano previene la acumulación aberrante de la marca de histona activa H3K27ac en las regiones y activación precoz de genes específicos de linaje en la activación del genoma cigótico. La interrupción de la memoria epigenética Polycomb heredada de la línea germinal causa letalidad embrionaria que no se puede rescatar mediante el restablecimiento cigótico tardío de H3K27me3. Según los estudios informados por Zenk et al, la H3K27me3 heredada de la madre, propagada en el embrión temprano, regula la activación de potenciadores y genes específicos de linaje durante el desarrollo.

La insuficiencia placentaria, los embarazos a gran altitud, la obesidad/diabetes materna, la desnutrición materna y el estrés pueden dar lugar a un entorno deficiente para el crecimiento del feto en desarrollo. Un entorno intrauterino adverso puede influir en la expresión de los miRNA y estos cambios pueden afectar al desarrollo del corazón. Las posibles consecuencias de la expresión alterada de miRNA en el corazón fetal incluyen la activación del factor inducible por hipoxia, la desregulación de la angiogénesis, las anomalías mitocondriales y el transporte y metabolismo alterado de la glucosa y los ácidos grasos.

La desnutrición o la sobrenutrición materna durante el embarazo altera la estructura de los órganos, perjudica el crecimiento y el desarrollo prenatal y neonatal y reduce la eficiencia alimentaria para obtener ganancias de tejido magro. Estos efectos adversos pueden transmitirse a la siguiente generación o más allá. Al igual que la desnutrición materna, la desnutrición durante el período neonatal también reduce el rendimiento del crecimiento y la eficiencia alimentaria. Un entorno nutricional inadecuado durante el desarrollo temprano con alteraciones en la nutrición materna, incluida la desnutrición y la sobrenutrición, aumenta el riesgo de una variedad de trastornos cardiometabólicos y neuroconductuales en la descendencia adulta caracterizados tanto por la resistencia a las adipocinas como por la obesidad. Las alteraciones del epigenoma y otros mecanismos subyacentes (alteración del eje intestino-cerebro) pueden contribuir a una disfunción cardiometabólica duradera en la descendencia.

Un entorno intrauterino subóptimo puede perturbar la programación metabólica del feto en crecimiento, aumentando así el riesgo de desarrollar obesidad en etapas posteriores de la vida. La adiposidad materna, el tabaquismo, la glucemia y los niveles plasmáticos de ácidos grasos insaturados están asociados con el peso al nacer. Los defectos poligénicos también están asociados con el peso al nacer y la adiposidad infantil, lo que indica una superposición entre las vías genéticas que influyen en la salud metabólica en la vida temprana y posterior. Los marcadores de metilación neonatal de siete *loci* genéticos (ANK3, CDKN2B, CACNA1G, IGDC4, P4HA3, ZNF423 y MIRLET7BHG) están significativamente asociados con el peso al nacer.

Otro tema importante son los efectos epigenéticos a largo plazo de los tratamientos farmacológicos gestacionales. Estudios sobre el tratamiento materno con antagonismo  $\alpha$ 1-adrenérgico (Prazosin) durante el embarazo, indican que el bloqueo  $\alpha$ 1-adrenérgico materno puede causar enanismo, hipertermia y resistencia a la insulina en los hijos varones, acompañado de concentraciones séricas reducidas de IGF-1 como resultado de la expresión reducida del receptor de la hormona de crecimiento (GHR) hepático y aumento de la metilación del ADN CpG en el sitio de inicio de la transcripción del promotor alternativo de GHR. El tabaquismo a largo plazo durante el embarazo afecta el riesgo de morbilidad cardiovascular infantil de la descendencia.

La exposición a contaminantes durante las primeras etapas de la vida puede determinar la susceptibilidad a enfermedades crónicas en la edad adulta debido a cambios genéticos o

epigenéticos. La exposición prenatal y posnatal temprana a metales potencialmente tóxicos puede tener graves repercusiones en la descendencia.

El estrés en la primera infancia (ELS) se refiere a eventos ambientales nocivos (mala salud materna, restricción metabólica, trauma infantil) que ocurren durante el período prenatal y/o posnatal, que pueden causar la "corrupción epigenética" de la señalización celular y molecular del desarrollo mental y físico. Se ha confirmado el impacto del ELS en una amplia gama de enfermedades humanas. El estrés en la primera infancia (ELS) abarca la exposición a experiencias aversivas durante el desarrollo temprano, como el abandono o el maltrato. Los estudios en animales y humanos indican que el ELS tiene efectos desadaptativos en el desarrollo cerebral, lo que aboca a las personas más vulnerables a desarrollar trastornos conductuales y neuropsiquiátricos más adelante en la vida. Este resultado se debe en parte a alteraciones en la regulación del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que desempeña un papel vital en la programación neuronal temprana y la salud cerebral en la edad adulta.

Cada progenitor puede influir en el fenotipo de la descendencia mediante la provisión del cigoto o la metilación del ADN específica del sexo. Por lo tanto, la plasticidad transgeneracional puede depender de las condiciones ambientales experimentadas por cada progenitor. Seebacher et al (2023) llevaron a cabo un experimento en tres generaciones de guppies (*Poecilia reticulata*), determinando los efectos de los antecedentes térmicos cálidos (28 °C) y fríos (21 °C) de las madres y los padres sobre la masa y la longitud, y el rendimiento térmico (velocidades de nado sostenidas y de sprint, actividades de citrato sintasa y lactato deshidrogenasa) de hijos e hijas. El sexo de la descendencia fue significativo para todos los rasgos excepto para la velocidad de sprint. Las madres más cálidas produjeron hijos e hijas con masa y longitud reducidas, y los padres más cálidos produjeron hijos más bajos. La velocidad de nado sostenida (Ucrit) de la descendencia masculina fue mayor cuando ambos padres fueron criados a 28 °C, y los padres más cálidos produjeron hijas con mayor Ucrit. De manera similar, los padres más cálidos produjeron hijos e hijas con mayor capacidad metabólica. La variación térmica experimentada por los padres puede modificar el fenotipo de la descendencia.

Los microARN (miARN) son moduladores epigenéticos que actúan en la interfaz entre el medio ambiente y el transcriptoma y se sabe que impulsan las respuestas plásticas tras los estresores ambientales. Heinrichs-Caldas et al (2023) identificaron diferencias en la expresión de ARNm y miARN en la generación F1 de pez cebra (*Danio rerio*) a 1 hpf después de que el macho o la hembra parentales F0 se expusieran a 2 semanas de hipoxia continua (45%). Los embriones F1 a 1 hpf demostraron diferencias en la expresión de ARNm y miARN relacionadas con el estresor y con el sexo específico del F0 que estuvo expuesto a la hipoxia.

El cuerpo cetónico beta-hidroxibutirato (BHB) puede ser una molécula de señalización que regula la transcripción genética. Cornutti et al (2023) evaluaron los niveles de beta-hidroxibutirilación de lisina (K-bhb) en proteínas extraídas de la corteza cerebral de ratones sometidos a un desafío metabólico cetogénico (ayuno de 48 h). El ayuno mejoró la K-bhb en una variedad de proteínas, incluida la histona H3. La beta-hidroxibutirilación de K9 de H3 (H3K9-bhb) se enriqueció significativamente con el ayuno en más de 8000 loci de ADN. La H3K9-bhb en potenciadores y promotores se correlacionó con la expresión génica activa. Una de las anotaciones funcionales más enriquecidas tanto a nivel epigenético como transcripcional fueron los "ritmos circadianos". La oscilación diurna de transcripciones específicas se moduló mediante el ayuno en distintos momentos de zeitgeber tanto en la corteza como en el núcleo supraquiasmático. Se observaron cambios específicos en las características diarias de la actividad locomotora durante la realimentación después de 48 horas de ayuno. El ayuno afecta notablemente el panorama transcripcional y epigenético de la corteza cerebral, y la BHB actúa como una poderosa molécula epigenética en el cerebro a través de la remodelación directa y específica de las marcas de histonas en las células del tejido neuronal.

La metilación del ADN se altera en respuesta a las influencias nutricionales. En el ciclo de un carbono, el folato actúa como un transportador de un carbono y la vitamina B<sub>12</sub> actúa como cofactor para la enzima metionina sintasa. Tanto el folato como la vitamina B<sub>12</sub> son los reguladores importantes de la metilación del ADN que desempeñan un papel importante en el desarrollo en la vida temprana. La proporción dietética alterada de folato y B<sub>12</sub> afecta la expresión de transportadores, miRNA

relacionados y metilación del ADN en ratones C57BL/6. El estado deficiente de folato lleva a un aumento en la expresión de transportadores de folato en las generaciones F1 y F2, y la deficiencia de B<sub>12</sub> (BDFN) también lleva a un aumento en la expresión en ambas generaciones. Se encontró que los transportadores/proteínas de B<sub>12</sub> aumentan con la deficiencia de B<sub>12</sub> en las generaciones F1 y F2, excepto TC-II en el riñón, que disminuye en la generación F1. Se encontró que el miR-483 aumentaba con todas las condiciones de folato y B<sub>12</sub> en las generaciones F1 y F2, y la deficiencia de B<sub>12</sub> condujo a un aumento en la expresión de miR-221 en las generaciones F1 y F2. Se encontró que el nivel de miR-133 aumentaba en el grupo BDFN en la generación F1; sin embargo, en la generación F2 el cambio en la expresión era específico del tejido y del sexo. La metilación global del ADN disminuyó con la deficiencia tanto de folato como de B<sub>12</sub> en los tejidos maternos (F1), pero aumentó con la deficiencia de folato en la placenta (F1) y en todas las condiciones en los tejidos fetales (F2). Se encontró que las metiltransferasas del ADN aumentaban en general con la deficiencia de folato y B<sub>12</sub> en las generaciones F1 y F2. Estos resultados de Mahajan et al (2019) parecen indicar que la proporción dietética de folato y B<sub>12</sub> puede resultar en una expresión alterada de transportadores, miRNA y metilación del ADN genómico en asociación con DNMT.

Para dilucidar los efectos dietéticos de la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico en la epigenética fetal y placentaria, se alimentaron a los animales (ratones C57BL/6) con diferentes combinaciones dietéticas de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> baja (cuatro grupos) y se realizó el apareamiento dentro de cada grupo en la generación F0. La evaluación de los niveles de ARNm de MEST y PHLDA2 en el tejido placentario reveló que su expresión está influenciada al máximo por la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y las condiciones de alto contenido de folato. Se encontró que la expresión génica de MEST y PHLDA2 disminuyó significativamente en la generación F0, mientras que se observó una sobreexpresión en los grupos dietéticos BDFO de la generación F1. Estas combinaciones dietéticas también resultaron en cambios en la metilación del ADN en ambas generaciones, que pueden no desempeñar un papel en la regulación de la expresión génica. Se encontró que las modificaciones alteradas de las histonas eran el principal factor regulador en el control de la expresión de los genes en la generación F1. El desequilibrio entre la baja vitamina B<sub>12</sub> y el alto contenido de folato conduce a mayores niveles de marcas de histonas activadoras, lo que contribuye a una mayor expresión génica, según Sapehia et al (2023).

La eliminación y readquisición de la metilación del ADN (ADNme) ocurre durante el desarrollo prenatal de las células germinales masculinas; se produce una remodelación adicional después del nacimiento durante la espermatogénesis. Las agresiones ambientales durante la reprogramación epigenética de la línea germinal pueden afectar al ADNme, lo que presenta un mecanismo potencial para la transmisión de exposiciones ambientales a lo largo de múltiples generaciones. Chan et al (2023) investigaron cómo el ADNme de las células germinales se ve afectado por la exposición a lo largo de la vida a dietas que contienen niveles bajos o altos, clínicamente relevantes, del donante de metilo, ácido fólico, y si las alteraciones resultantes del ADNme se heredaron en las células germinales de los descendientes masculinos de generaciones posteriores. En las células germinales F1, se observó un mayor número de citosinas metiladas diferencialmente (DMC) en las espermatogonias en comparación con los espermatozoides F1 para todas las dietas de ácido fólico. Las DMC fueron menores en número en los espermatozoides F2 en comparación con los F1, mientras que se encontró un aumento inesperado en los espermatozoides F3. Las DMC estaban predominantemente hipometiladas, y los genes de las vías de desarrollo neurológico se vieron afectados comúnmente en las células germinales masculinas F1, F2 y F3. Si bien no se encontró que los DMC se heredaran significativamente de manera intergeneracional o transgeneracional, se observó una sobrerrepresentación de elementos repetitivos, en particular elementos nucleares intercalados largos (LINE) jóvenes. Estos resultados sugieren que la ventana prenatal es el momento más susceptible a alteraciones inducidas por folato en el ADN de los espermatozoides en las células germinales masculinas. La metilación alterada de sitios específicos en las células germinales F1 no estaba presente en generaciones posteriores. Sin embargo, la presencia de perturbaciones del ADN en los espermatozoides de los machos de las generaciones F2 y F3 sugiere que los mecanismos de herencia epigenética distintos del ADN pueden haber sido impactados por la exposición a la dieta con folato de las células germinales F1.

Las concentraciones circulantes de vitamina B<sub>12</sub> durante el embarazo están asociadas con la salud de la descendencia. Los cambios en la metilación del ADN fetal podrían ser la base de estas asociaciones. Monasso et al (2023) metaanalizaron las asociaciones de todo el epigenoma de las concentraciones circulantes de vitamina B<sub>12</sub> en madres durante el embarazo con la metilación del ADN de la sangre del cordón umbilical. Las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> materna y neonatal se asociaron con la metilación del ADN en 109 y 7 CpG, respectivamente. Se observaron asociaciones persistentes con la metilación del ADN en la sangre periférica de hasta 482 niños de 4 a 10 años para el 40.7% de los CpG asociados con la vitamina B<sub>12</sub> materna y el 57.1% de los CpG asociados con la vitamina B<sub>12</sub> neonatal. De los CpG identificados en los metaanálisis maternos, el 4.6% se asociaron con el peso al nacer o la edad gestacional. Para el metaanálisis neonatal, este fue el caso del 14.3% de los CpG identificados. De los CpG identificados en los recién nacidos, el 14.3% y el 28.6%, respectivamente, se asociaron con las habilidades cognitivas infantiles y el coeficiente intelectual no verbal. De los 109 CpG asociados con la vitamina B<sub>12</sub> materna, el 18.3% se asociaron con la expresión de genes cercanos. Las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> materna y del recién nacido están asociadas con la metilación del ADN en múltiples CpG en la sangre de la descendencia.

El tabaquismo materno durante el embarazo (SDP) contribuye a un entorno intrauterino adverso asociado con múltiples resultados adversos relacionados con el nacimiento: parto prematuro, mayor riesgo de aborto espontáneo, menor peso al nacer, isquemia-hipoxia prenatal, enfermedad respiratoria, cáncer más adelante en la vida y una serie de resultados posteriores del desarrollo neurológico y del comportamiento, incluidas las conductas externalizantes, como el trastorno de conducta, el TDAH y el consumo posterior de sustancias. La SDP materna se correlaciona con muchos factores de riesgo (complicaciones obstétricas, ansiedad y depresión durante el embarazo, infecciones prenatales) y exposiciones (exposición a toxinas como sustancias químicas, pesticidas), niveles más bajos de educación materna, dependencia de sustancias del cónyuge o pareja, dependencia de la nicotina, así como TDAH materno y otras psicopatologías, todo lo cual también puede influir en el entorno intrauterino y, por lo tanto, predecir el comportamiento posterior de la descendencia. La SDP es hereditaria y la mayoría de los resultados que se han estudiado en niños expuestos a la SDP también son hereditarios, según Knopik et al (2018).

La exposición fetal a altos niveles de glucocorticoides (GC) afecta la respuesta y los comportamientos fisiológicos al estrés. La exposición prenatal a los GC altera la expresión de genes en la corteza prefrontal y el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) e induce la reprogramación de grandes cambios transgeneracionales en la expresión génica del PVN, con posible repercusión en la diabetes tipo II, la termorregulación y las redes génicas de formación de colágeno.

## Complicaciones del embarazo

La preeclampsia, la hipertensión gestacional y la diabetes gestacional, las complicaciones más comunes del embarazo, se asocian con una morbilidad y mortalidad sustanciales en madres e hijos. El envejecimiento biológico alterado del feto en crecimiento hasta el nacimiento es una vía molecular potencialmente asociada con estas afecciones médicas. Ladd-Acosta et al (2023) evaluaron si la exposición a cada una de estas 3 complicaciones del embarazo se asocia con una edad biológica gestacional acelerada o desacelerada en los niños al nacer. La exposición prenatal a la diabetes gestacional materna y la preeclampsia, pero no a la hipertensión gestacional, se asoció con un envejecimiento epigenético desacelerado entre los neonatos expuestos frente a los no expuestos. Se observó una modificación de estas asociaciones, por sexo, con la exposición a la preeclampsia y la diabetes gestacional, con asociaciones observadas entre las participantes femeninas pero no entre los masculinos. Este estudio de cohorte estadounidense de cambios biológicos neonatales relacionados con la exposición a condiciones del embarazo materno encontró evidencia de que la preeclampsia y la diabetes gestacional retrasan la madurez biológica, especialmente en las crías femeninas.

La mayoría de las complicaciones del embarazo se originan con la placentación temprana. Los miRNA pueden desempeñar un papel importante en la placentación y funcionar como biomarcadores de futuras complicaciones del embarazo. Subramanian et al (2023) analizaron los miRNA circulantes del primer trimestre asociados con complicaciones del embarazo de origen placentario (preeclampsia,

restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), hipertensión gestacional, parto prematuro) e identificaron los miRNA como posibles biomarcadores tempranos de complicaciones del embarazo. Se identificaron alrededor de 118 miRNA únicos y 87 se asociaron con al menos una complicación del embarazo, siendo la preeclampsia la más común. Siete miRNA (miR-125b, miR-518b, miR-628-3p, miR-365a-3p, miR-520h, miR-374a-5p, miR-191-5p) se asociaron significativamente con una complicación del embarazo. Pocos miRNA se asociaron con más de una complicación del embarazo: miR-518b y miR-520h con preeclampsia e hipertensión gestacional; miR-374a-5p y miR-191-5p con parto prematuro y preeclampsia.

### **Preeclampsia**

La preeclampsia (PE) es una enfermedad multifactorial y multimecanística que puede poner en peligro la vida de las mujeres embarazadas y los fetos afectados. El estudio de la metilación del ADN y la biopsia placentaria revelaron que los genes centrales (PLXNB1, PMCH, PPARG, GOPC, CD79A, MME) estaban metilados de forma diferencial. PPARG, CD79A y PLXNB1 pueden ser marcadores genéticos de diagnóstico de la PE; la regulación negativa de la expresión de PPARG se correlacionó estrechamente con el desarrollo de la PE. Los niveles de expresión de los genes PLXNB1, PMCH, GOPC, CD79A y MME aumentaron, mientras que los de PPARG disminuyeron en los tejidos con PE, en un estudio realizado por Jiang et al (2022).

La preeclampsia suele definirse como hipertensión de nueva aparición con albuminuria u otro daño orgánico. Wan et al (2023) estudiaron el papel y el mecanismo del ARN largo no codificante (lncRNA) del carcinoma gástrico, la transcripción 1 de alta expresión (GHET1) durante la EP. GHET1 disminuyó notablemente en la placenta de los pacientes con EP. GHET1 promovió la proliferación y el ciclo celular de los trofoblastos extravelosos, así como la migración, la invasión y la formación de redes *in vitro*. La metalotioneína 2A (MT2A) funcionó como un efector descendente de GHET1, que se correlacionó negativamente con GHET1 en la EP. GHET1 se unió directamente con el complejo represor polycomb 2 de zeste 2/desmetilasa específica de lisina 1 (EZH2/LSD1). La supresión de GHET1 redujo las ocupaciones de H3K27me3 y H3K4me2 en la región promotora de MT2A al reclutar EZH2 y LSD1. La supresión de MT2A revirtió las funciones biológicas mediadas por la inhibición de GHET1. GHET1 regula el fenotipo trofoblástico extraveloso a través de la supresión epigenética de MT2A mediada por EZH2/LSD1 en la PE.

Existe una asociación entre la tecnología de reproducción asistida (TRA) y el riesgo de preeclampsia. Los datos publicados de estudios clínicos y preclínicos sugieren que los procedimientos específicos de TRA pueden contribuir al aumento del riesgo, incluida la manipulación y el desarrollo de embriones *in vitro*, la estimulación hormonal, los tipos de ciclo de transferencia y el uso de ovocitos/embriones de donantes. Los mecanismos potenciales incluyen aberraciones epigenéticas que conducen a una placentación anormal, ausencia de factores secretados por el cuerpo lúteo y respuestas inmunológicas a los gametos alogénicos, según Kornfield et al (2023).

### **Diabetes gestacional**

Los fetos expuestos a la diabetes gestacional materna (DMG) y la diabetes tipo 2 (DT2) tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos. Los mecanismos epigenéticos, incluida la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, pueden actuar como mediadores de la memoria metabólica persistente en las células endoteliales (CE) expuestas a la hiperglucemia, incluso después de la normalización de la glucosa. El estudio de las alteraciones en la metilación global del ADN y la expresión de modificadores epigenéticos (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b, HDAC1 y HDAC2) en las CE de la vena umbilical humana (HUVEC) de los cordones umbilicales de madres con DMG reveló que la hipermetilación del ADN ocurre tanto en las HUVEC con DMG como con DT2 en comparación con las HUVEC de control. Hubo un aumento significativo en los niveles de ARNm de HDAC2 en las HUVEC con DMG y un aumento en los niveles de ARNm de DNMT3b en las HUVEC con DT2. La diabetes gestacional temprana y la diabetes tipo 2 se asocian con la hipermetilación global del ADN en las células endoteliales fetales en condiciones de normoglucemia y la expresión aberrante del ARNm de HDAC2 y DNMT3b podría desempeñar un papel en esta desregulación.

La diabetes mellitus gestacional temprana (DMG temprana) es una afección compleja que puede causar complicaciones en los bebés de madres afectadas. Liu et al (2023) informaron sobre un estudio de casos y controles que analizaba los efectos de la interacción genético-epigenética en la DMG temprana y el desarrollo fetal con respecto a las modificaciones de citosina y los SNP de MTHFR (rs1801133 C > T y rs1801131 A > C). El genotipo rs1801133 TT de MTHFR fue un factor de riesgo de DMG temprana. El alelo C de rs1801131 pareció ser un factor protector para la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas. Los pacientes con DMG temprana presentaron niveles más altos de 5mC global y niveles más bajos de 5hmC global. La reducción de 5hmC global y el genotipo TT de rs1801133 se asociaron con niveles más altos de 1st-FBG (glucemia en ayunas en el primer trimestre). El 5mC global mostró una correlación positiva con el peso al nacer, la longitud corporal y la circunferencia de la cabeza de los recién nacidos, mientras que el 5hmC global mostró una correlación negativa con el peso al nacer.

Shiau et al (2021) investigaron la asociación entre la exposición prenatal a la diabetes gestacional y la edad de metilación del ADN (ADNm) de la descendencia a los 3-10 años de edad en el estudio de observación de la diabetes gestacional de Tianjin. La edad cronológica se correlacionó positivamente con la edad de la ADNm de Horvath y la edad de la ADNm de Hannum. La aceleración de la edad de la descendencia fue mayor en el grupo de diabetes gestacional. El aumento de la aceleración de la edad de la ADNm de la descendencia se asoció con un aumento de la puntuación Z del peso para la edad de la descendencia, la puntuación Z del IMC para la edad, la circunferencia de la cintura, el porcentaje de grasa corporal, el pliegue cutáneo subescapular, el pliegue cutáneo suprailíaco, la circunferencia de la parte superior del brazo y la presión arterial. La descendencia de mujeres con diabetes gestacional exhibe una edad epigenética acelerada en comparación con los participantes de control, independientemente de otros factores maternos. La edad epigenética de la descendencia se asoció con factores de riesgo cardiometabólico, lo que sugiere que la diabetes gestacional y los factores asociados a la diabetes gestacional pueden tener efectos a largo plazo en la edad epigenética de la descendencia y contribuir a los resultados de salud.

### **Hipertensión gestacional**

Los trastornos hipertensivos del embarazo (HDP) contribuyen sustancialmente a la morbilidad y mortalidad perinatal. Los cambios epigenéticos apuntan hacia una desregulación cardiometabólica de estos trastornos vasculares. Spinelli et al (2022) estudiaron HDP entre las 11 y 14 semanas de gestación e identificaron pacientes sin hipertensión crónica con desarrollo posterior de preeclampsia (PE), pacientes con hipertensión crónica (HT) sin PE y pacientes que carecían tanto de PE como de HT. El análisis de los cambios de metilación del cfDNA mostró una predisposición común en los grupos de PE y HT. La evaluación de regiones metiladas diferencialmente significativas y genes anotados apuntó hacia una predisposición cardiovascular común en los grupos de preeclampsia e hipertensión en el primer trimestre.

### **Obesidad**

La obesidad materna (OM) se está expandiendo en todo el mundo, lo que contribuye a la aparición de diabetes mellitus gestacional (DMG). La MO y la DMG se asocian con resultados maternos y fetales adversos, con complicaciones a corto y largo plazo. La obesidad materna y la diabetes gestacional se caracterizan por alteraciones epigenéticas que contribuyen a la patogénesis de enfermedades metabólicas. Serati et al (2023) analizaron los miRNA plasmáticos de mujeres embarazadas obesas con o sin diabetes gestacional en el momento del parto. El análisis de los datos destacó patrones de miRNA expresados de manera significativamente diferencial en mujeres embarazadas obesas o con diabetes gestacional. Se identificaron vías asociadas con el estrés oxidativo y la inflamación, así como con el metabolismo de nutrientes y hormonas.

La obesidad materna puede inducir efectos fisiopatológicos duraderos en la salud fetal o infantil que podrían atribuirse a cambios únicos desconocidos en la composición de la sangre umbilical. Los niveles promedio de citosina metilada tanto en las islas CpG (CGI) como en el promotor disminuyeron significativamente en los grupos con sobrepeso/obesidad. Un total de 1669 DMR mostraron diferencias en su estado de metilación del ADN entre los grupos con sobrepeso/obesidad y control. Los análisis de GO y KEGG revelaron que los genes y promotores relacionados con DMR se

enriquecieron en las vías de señalización del metabolismo, el cáncer y la miocardiopatía. Los niveles de ARNm de HDAC y DNMT tendieron a disminuir en los grupos con sobrepeso/obesidad. Los niveles reducidos de citosina metilada en mujeres con sobrepeso/obesidad inducen la actividad de expresión génica a un nivel más alto que en el grupo de control. Las DMR entre estos dos grupos en la sangre fetal pueden contribuir a los cambios en la transcripción génica que subyacen al mayor riesgo de trastornos metabólicos, cánceres y miocardiopatía en su descendencia.

### **Desnutrición materna**

Muroya et al (2023) estudiaron los efectos de la desnutrición materna en la modificación epigenética de los genes hepáticos en terneros fetales negros japoneses durante la gestación. Al alimentar a las madres con el 60% (LN) o el 120% (HN) de sus requerimientos nutricionales globales durante el período de gestación de 8.5 meses, los promotores y los cuerpos de los genes en los fetos LN estaban hipometilados en comparación con los fetos HN. El análisis de las vías mostró que los genes con DMR en el exón/intrón en el grupo LN estaban asociados con vías involucradas en el síndrome de Cushing, la secreción de ácido gástrico y la síntesis y secreción de aldosterona. La hipometilación del promotor en el grupo LN se observó con frecuencia en genes que participan en varias vías de señalización (hormona tiroidea, Ras/Rap1, PIK3-Akt, AMPc), metabolismo de ácidos grasos y metabolismo del colesterol. Los genes promotores hipometilados ALPL y GNAS se regularon positivamente en el grupo LN, mientras que los genes promotores hipermetilados GRB10 y POR se regularon negativamente. Los genes intrón/exón hipometilados IGF2, IGF2R, ACAD8, TAT, RARB, PINK1 y SOAT2 se regularon negativamente, mientras que los genes hipermetilados IGF2BP2, NOS3 y NR2F1 se regularon positivamente. La desnutrición materna altera la metilación del promotor y del cuerpo génico de los genes asociados con el metabolismo hepático (energía, colesterol, mitocondrias) y la función.

El estado materno de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>) durante el embarazo influye en el crecimiento fetal. La sobreexpresión de H19 observada en condiciones de deficiencia dietética de folato combinada con vitamina B<sub>12</sub> normal se asoció con una mayor expresión de microARN-675 (miR-675) en los tejidos maternos y fetales. La expresión del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2) disminuyó en condiciones de deficiencia de ácido fólico combinadas con un estado normal, deficiente o sobrealimentado de B<sub>12</sub> en los tejidos fetales junto con deficiencia de B<sub>12</sub> combinada con ácido fólico normal en la placenta. La expresión alterada de genes impresos en condiciones de deficiencia de ácido fólico se relacionó con niveles séricos reducidos de folato y peso corporal (F1). La hipermetilación observada en la región diferencialmente metilada (DMR) H19 (en BNFD) podría ser responsable de la expresión reducida de IGF2 en los tejidos fetales femeninos. Se encontró que la DMR2 de IGF2 estaba hipometilada y asociada con niveles séricos bajos de B<sub>12</sub> con deficiencia de B<sub>12</sub> en los tejidos fetales. La proporción dietética alterada de ácido fólico y B<sub>12</sub> afecta el desarrollo intrauterino del feto en asociación con la regulación epigenética alterada del *locus* H19/IGF2, por lo que se desprende de los estudios de Mahajan et al (2022).

La deficiencia de folato durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento. Van Otterdijk et al (2023) investigaron hasta qué punto la disponibilidad de folato y S-adenosilmetionina (SAM) afecta la metilación del ADN placentario. Los niveles suficientes de folato y SAM son particularmente importantes en individuos portadores del polimorfismo MTHFR C677T. El genotipo MTHFR se asoció con la metilación del ADN de varios *loci*, incluido un *locus* en la región MTHFR. El folato de los glóbulos rojos y, en particular, la relación SAM:SAH afectaron la metilación general del ADN CpG en algunas regiones CpG cuando los *loci* se dividieron según su relación de islas CpG. Esto fue más evidente en los participantes portadores de la variante MTHFR C677T, lo que sugiere una mayor influencia de la vía de biosíntesis en la metilación general del ADN placentario en individuos MTHFR TT que en individuos MTHFR CC.

### **Restricción del crecimiento intrauterino**

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es causada por la desregulación del metabolismo placentario. Las mutaciones de RCIU heredadas por vía paterna en el feto influyen en la fisiología materna a través de la placenta. Una delección 3' en el gen MIMT1 (transcripción impresa 1) que

contiene la repetición MER1 no codificante causa RCIU y aborto tardío en el ganado Ayshire con niveles variables de gravedad. El análisis del transcriptoma muestra menos genes expresados diferencialmente en el placentoma MIMT1Del/WT materno que en el fetal. AST1, dentro del dominio PEG3, es el único gen reducido de manera constante en el RCIU tanto en muestras fetales como maternas. Varios genes muestran un patrón de impronta asociado con el RCIU; solo la secernina 3 (SCRN3) y la 3 expresada por vía paterna (PEG3) están impresas diferencialmente en ambos componentes del placentoma. La pérdida de la expresión estrictamente monoalélica y específica de alelos de PEG3 en la placenta materna MIMT1Del/WT se asoció con una penetrancia incompleta de MIMT1Del. La desregulación del dominio PEG3 está involucrada en el RCIU, y los tejidos placentarios maternos pueden afectar la penetrancia de la mutación RCIU heredada paternamente.

La restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia son patologías placentarias que se sabe que complican el embarazo y causan trastornos neonatales. Se identificaron alrededor de 9 regiones hipometiladas, dos de las cuales estaban significativamente hipometiladas tanto para la PE como para la IGUR, según Norton et al (2023). La restricción del crecimiento intrauterino puede causar enfermedades metabólicas y del desarrollo corporal posnatal debido a su crecimiento y desarrollo deficientes en el embrión/feto mamífero durante el embarazo. La RCIU puede conducir a una metilación del ADN regulada de manera anormal en el intestino, lo que causa disfunciones intestinales. Algunos de los genes afectados por anomalías epigenéticas incluyen AIFM1, MTMR1, TWIST2, BCAP31, IRAK1 y AIFM1, con influencia en la apoptosis celular, la diferenciación celular y la inmunidad.

### **Nacimiento prematuro**

El nacimiento prematuro (PTB) afecta aproximadamente a 1 de cada 10 embarazos y contribuye a aproximadamente el 50% de la mortalidad neonatal. La fertilización *in vitro* (IVF) aumenta el riesgo de PTB y causa cambios epigenéticos en la placenta y el feto. Mani et al (2019) investigaron la metilación del ADN en todo el genoma en placentas de FIV a término, FIV pretérmino, control a término (concepción no asistida) y embarazos de control prematuros y descubrieron una desregulación epigenética de múltiples genes involucrados en la migración celular, incluidos los miembros de la familia ADAMTS, ADAMTS12 y ADAMTS16. Estos genes funcionan en la regulación de la matriz extracelular y la invasión de células tumorales, procesos replicados por trofoblastos invasivos (trofoblastos extravelllosos [EVT]) durante la placentación temprana. Aunque la expresión fue similar entre placentas de término y pretérmino, ambos genes demostraron una alta expresión en placenta del primer y segundo trimestre, específicamente en EVT y sinciotrofoblastos. Con ADAMTS12 o ADAMTS16 *in vitro*, hubo una invasión deficiente de EVT y una actividad reducida de metaloproteinasas de matriz, lo que refuerza su papel crítico en la placentación.

### **Aborto espontáneo**

El aborto espontáneo recurrente (RSA) es una complicación altamente heterogénea del embarazo cuyos mecanismos subyacentes permanecen sin caracterizar. La decidualización desregulada es un contribuyente crítico a las alteraciones fenotípicas relacionadas con las complicaciones del embarazo. Para comprender los factores moleculares subyacentes a la RSA, Wen et al (2022) exploraron el papel de los lncRNA en el microambiente decidual donde se produce la diafonía en la interfaz feto-materna. Al explorar los datos de secuenciación de ARN de pacientes con RSA, identificaron H19, un ARN no codificante que exhibe expresión monoalélica materna, como uno de los lncRNA más regulados positivamente asociados con la RSA. El mitógeno fetal IGF2 expresado paternalmente, que se corregula recíprocamente con H19 dentro del mismo grupo de impronta, también se reguló positivamente. Ambos genes sufrieron pérdida de impronta, ya que H19 e IGF2 se transcribieron activamente a partir de ambos alelos parentales en algunos tejidos deciduales. Esta pérdida de impronta en los tejidos deciduales se asoció con la pérdida del marcador de histona represora H3K27m3 en el promotor de IGF2, la hipometilación de CpG en el sitio de unión central de CTCF en el centro de control de impronta (ICR) y la pérdida del bucle intracromosómico mediado por CTCF. La desregulación de la vía de impronta H19/IGF2 puede ser un factor epigenético importante en el microambiente decidual relacionado con la decidualización deficiente y el riesgo de aborto espontáneo recurrente.

La proliferación y migración adecuadas de los trofoblastos placentarios es un requisito previo para un embarazo exitoso. Peroxirredoxin2 (Prdx2) es un gen multifuncional involucrado en varios eventos de señalización para mantener funciones biológicas esenciales y la homeostasis celular normal. Se encontraron niveles más bajos de Prdx2 en los citotrofoblastos del primer trimestre de mujeres que sufrieron abortos espontáneos recurrentes (RM). La regulación negativa de Prdx2 inhibió la proliferación y migración del trofoblasto. La histona desacetilasa2 (HDAC2) actúa tras Prdx2 en la regulación de la proliferación y migración del trofoblasto. HDAC2 desacetila la histona-3-lisina-9 en el promotor de E-cadherina (E-cad) y reduce la transcripción de E-cad epigenéticamente, mientras que promueve la expresión de los genes Slug y Snail. Estos cambios moleculares pueden contribuir a la transición epitelial-mesenquimal del trofoblasto. Prdx2 moduló la expresión de HDAC2 a través de SPIB. SPIB podría unirse a la región PU-box del promotor HDAC2 e inducir la expresión de HDAC2. En RM, la regulación negativa de Prdx2 suprime la vía SPIB-HDAC2, lo que conduce a un aumento de E-cad y una disminución de Slug y Snail, y finalmente restringe la proliferación y migración del trofoblasto.

La edad materna avanzada (AMA) ha aumentado en muchos países de altos ingresos en las últimas décadas. La AMA generalmente se asocia con un mayor riesgo de diversas complicaciones del embarazo. Qin et al (2023) perfilaron el metiloma del ADN de 24 muestras de vellosidades coriónicas humanas (CVS) de embarazos tempranos en AMA y edad materna joven (YMA), 11 CVS de casos de aborto espontáneo temprano (SA) y el transcriptoma de 10 CVS de embarazos AMA e YMA. El atlas transcripcional de vellosidades de una sola célula presentó patrones de expresión de genes relacionados con AMA/SA específicos. Se investigó el deterioro celular del trofoblasto mediante la supresión de la expresión de GNE en células HTR8-S/Vneo. Los cambios de metilación del ADN local inducidos por AMA, definidos como regiones metiladas diferencialmente (DMR) relacionadas con AMA, pueden derivarse de la expresión anormal de genes involucrados en la desmetilación del ADN, como GADD45B. Estos cambios de metilación del ADN se enriquecieron significativamente en los procesos involucrados en la señalización NOTCH y la organización de la matriz extracelular y se reflejaron en las alteraciones transcripcionales en los procesos biológicos correspondientes y genes específicos. El nivel de metilación del ADN de las DMR especiales relacionadas con AMA no solo cambió significativamente en AMA, sino que también mostró defectos más excesivos en CVS por aborto espontáneo (SA), incluidos cuatro DMR relacionados con AMA cuyos genes cercanos se superponían con genes expresados diferencialmente (DEG) relacionados con AMA (CDK11A, C19orf71, COL5A1 y GNE). El nivel disminuido de metilación del ADN de DMR cerca de GNE se correlacionó positivamente con la expresión regulada a la baja de GNE en AMA. El atlas de células individuales reveló además una expresión comparativamente alta de GNE en el linaje del trofoblasto, y la supresión de GNE en las células HTR8-S/Vneo afectó significativamente la proliferación y migración celular.

Los comportamientos biológicos desregulados de las células del trofoblasto pueden provocar abortos espontáneos recurrentes (RSA). La autofagia, un proceso fisiológico intracelular conservado, se controla con precisión durante todo el embarazo. Una proporción de pacientes con RSA exhibió niveles más altos de autofagia en los tejidos de las vellosidades en comparación con los controles, acompañados de una expresión alterada de la histona desacetilasa (HDAC). Wang et al (2023) exploraron la conexión entre las HDAC y la autofagia en el curso patológico del RSA. El tratamiento con el inhibidor de HDAC (HDACI)-tricotostatina A (TSA) puede inducir la autofagia al promover la translocación nuclear y la actividad transcripcional del factor de transcripción regulador autofágico central EB (TFEB). La autofagia hiperactivada está involucrada en la inhibición del crecimiento del trofoblasto impulsada por TSA, que puede revertirse parcialmente mediante el inhibidor de la autofagia cloroquina (CQ) o la interferencia del ARN de TFEB. Los niveles anormales de acetilación y autofagia durante la gestación temprana pueden estar asociados con RSA.

La pérdida recurrente del embarazo (RPL) es la principal manifestación del embarazo patológico en mujeres con síndrome antifosfolípido (APS). El estado inmunológico juega un papel importante en la aparición/desarrollo del APS y la susceptibilidad a la RPL. Deng et al (2023) estudiaron el papel de las variantes APOH (rs1801690, rs52797880, rs8178847) y NCF1 (rs201802880) en el APS y el embarazo. rs1801690, rs52797880 y rs8178847 de APOH y rs201802880 de NCF1 mostraron diferencias significativas entre los pacientes con APS y RPL y los controles en frecuencias alélicas y genotípicas respectivamente. rs1801690, rs52797880 y rs8178847 mostraron un fuerte desequilibrio de ligamiento.

Se describió un nivel más alto de TP (proteína total) sérica en APOH rs1801690 CG/GG, rs52797880 AG/GG y rs8178847 CT/TT, mientras que la mayor frecuencia de ACA-IgM sérica positiva se encontró en NCF1 rs201802880 GA en pacientes con APS y RPL. Rs1801690, rs52797880 y rs8178847 de APOH y rs201802880 de NCF1 se asociaron con la susceptibilidad a RPL en pacientes con APS.

## Edad epigenética gestacional

La aceleración y desaceleración de la edad epigenética gestacional (GEA) puede indicar un riesgo de desarrollo y puede ayudar a dilucidar cómo las exposiciones prenatales conducen a los resultados de la descendencia. La depresión y las condiciones del vecindario durante el embarazo son determinantes bien establecidos de los resultados del nacimiento y del niño. La depresión materna puede contribuir a la desaceleración de la GEA. La adversidad del vecindario prenatal también influiría en la desaceleración de la GEA. Appleton et al (2022) examinaron si la depresión materna y las condiciones del vecindario contribuían de forma independiente o conjunta a la desaceleración de la GEA, y qué condiciones sociales y ambientales del vecindario estaban asociadas con la GEA. La depresión materna y la adversidad del vecindario se asociaron de forma independiente con la desaceleración de la GEA, controlando todas las covariables, incluido el uso de antidepresivos y las proporciones de tipos de células. La adversidad del vecindario no modificó la asociación de la depresión materna y la GEA. Los niveles más altos de pobreza del vecindario, la asistencia pública y la falta de acceso a alimentos saludables se asociaron con la desaceleración de la GEA; las puntuaciones más altas en las pruebas de la escuela primaria se asociaron con la aceleración de la GEA. La depresión materna y las condiciones del vecindario se asociaron de forma independiente y acumulativa con la GEA.

El envejecimiento biológico avanzado, medido mediante índices de envejecimiento epigenético, se asocia con mortalidad y morbilidad tempranas. Ross et al (2020) estudiaron las asociaciones entre los índices de envejecimiento epigenético materno en el embarazo y los resultados del embarazo, a saber, la duración de la gestación y el peso al nacer. Se calcularon los índices de edad epigenética GrimAge Accel (GrimAgeAccel), DNAm PAI-1, DNAm ADM y DNAm cistatina C. Un mayor GrimAgeAccel, DNAm PAI-1, DNAm ADM y DNAm cistatina C al comienzo del segundo trimestre se asociaron con una duración de la gestación más corta. Un mayor GrimAgeAccel, DNAm PAI-1, DNAm ADM y DNAm cistatina C también se asociaron con un menor peso al nacer, independientemente de la duración de la gestación.

La respuesta fisiológica al estrés materno, como el desequilibrio en la vía de los glucocorticoides y el sistema inmunológico, parece estar mediada por la metilación del ADN (ADNm) y podría traducir las exposiciones al estrés intrauterino en cambios fenotípicos de una manera específica para cada sexo. La ADNm en sitios específicos también puede predecir la edad gestacional del recién nacido y la aceleración de la edad gestacional (GAA). La GAA se produce cuando la edad biológica prevista es mayor que la edad cronológica. Los varones parecen ser más vulnerables a la exposición al estrés intrauterino que las mujeres. Euclides et al (2022) postularon que la exposición al estrés intrauterino está asociada con la GAA y podría ser diferente en niños y niñas si se considera la exposición a las vías inflamatorias o de glucocorticoides. La GAA se asoció positivamente con una inflamación de bajo grado y sentimientos negativos relacionados con el embarazo, sin interacción sexual. La puntuación epigenética de glucocorticoides parece ser más importante para la GAA en las niñas. El sistema corticotropinérgico podría ser una posible vía activada por las niñas para acelerar la maduración en condiciones adversas.

## Placenta

La placenta es un sistema orgánico único que combina funcionalmente tipos de células maternas y fetales con orígenes de linaje distintos. La placentación normal es fundamental para la progresión del desarrollo y el éxito reproductivo. Aunque la placenta es más conocida por su función de suministro de nutrientes al feto, los experimentos genéticos destacan que la placenta también es fundamental para dirigir la formación adecuada de órganos fetales específicos, según señalan Hemberger y Dean (2023).

La placenta es uno de los órganos funcionales más importantes que sustentan el desarrollo del feto. De hecho, protege al feto y también proporciona nutrientes, ayuda en la transferencia de desechos y

secreta hormonas. Estas hormonas ayudan a regular las etapas del embarazo y protegen al feto de exposiciones nocivas, como el consumo de sustancias durante el embarazo. La expresión genética placentaria, que está regulada por marcadores epigenéticos, también puede verse afectada por agresiones ambientales, como drogas, contaminación y estrés materno. Los patrones de metilación del ADN placentario pueden servir como vínculos mecanicistas entre exposiciones prenatales, expresión genética alterada y resultados adversos a lo largo del desarrollo.

La placenta tiene un metiloma radicalmente diferente al de cualquier otro tipo de célula somática. La placenta muestra una baja metilación global del ADN, extensos dominios parcialmente metilados empaquetados en una densa heterocromatina y metilación de cientos de islas CpG importantes para el desarrollo somático. La placenta también presenta un conjunto ampliado de genes impresos, algunos de los cuales surgen a través de vías de desarrollo distintivas.

La metilación del ADN es una modificación epigenética represiva que es esencial para el desarrollo, ejemplificada por la letalidad embrionaria y perinatal observada en ratones que carecen de metiltransferasas de ADN *de novo* (DNMT). Andrews et al (2023) caracterizan el papel de DNMT3A, 3B y 3L en la regulación genética y el desarrollo de la placenta del ratón. Cada DNMT establece aspectos únicos del metiloma placentario al dirigirse a distintas características de la cromatina. La pérdida de Dnmt3b da como resultado la desrepresión de los genes de la línea germinal en los linajes del trofoblasto y la formación deteriorada de la interfaz materno-fetal en el laberinto placentario. Usando Sox2-Cre para eliminar Dnmt3b en el embrión, dejando la expresión intacta en las células placentarias, el fenotipo placentario fue rescatado y, en consecuencia, la letalidad embrionaria, ya que los embriones nulos de Dnmt3b ahora podrían sobrevivir hasta el nacimiento. La metilación de ADN *de novo* por DNMT3B durante la embriogénesis es principalmente necesaria para regular el desarrollo y la función placentaria, lo que a su vez es crítico para la supervivencia del embrión.

La metilación del ADN se reprograma globalmente después de la fertilización y, como resultado, los genomas parentales tienen perfiles de metilación del ADN similares después de la implantación, excepto en las regiones diferencialmente metiladas de la línea germinal (gDMR). Los blastocistos humanos pueden contener miles de gDMR metiladas maternamente transitorias (mDMR transitorias), cuya metilación materna se pierde en los tejidos embrionarios después de la implantación. Los análisis de metilación de ADN alélico de todo el genoma de células trofoblásticas purificadas de placentas humanas revelaron que más de una cuarta parte de los mDMR transitorios en el embrión mantienen su metilación de ADN sesgada por la madre. Algunos de los mDMR específicos de la placenta están asociados con la expresión de genes impresos (TIGAR, SLC4A7, PROSER2-AS1 y KLHDC10), y se han identificado tres grupos de genes impresos. Estos datos informados por Hamada et al resaltan el borrado incompleto de la metilación del ADN de la línea germinal en la placenta humana y las posibles consecuencias para la patogénesis de trastornos del desarrollo con efectos de impronta.

Las quinasas tipo Tausled (TLK) son proteínas fundamentales en la placenta. TLK1 es prescindible para la viabilidad murina, y la pérdida de TLK2 conduce a la letalidad embrionaria tardía debido a la falla placentaria. TLK2 es necesaria para la diferenciación normal del trofoblasto y la fosforilación de ASF1 se reduce en placentas que carecen de TLK2. La TLK2 es esencial para la función placentaria durante el desarrollo de los mamíferos, y tanto la TLK1 como la TLK2 tienen papeles en gran medida redundantes en el mantenimiento del genoma.

El ARNnc TERRA es un regulador negativo de la telomerasa. El tejido placentario humano y los trofoblastos muestran longitudes de telómero más largas en comparación con las células somáticas de la misma edad gestacional. Sin embargo, la expresión y la actividad de la telomerasa (hTERT) en la placenta son bajas, lo que sugiere un papel para un alargamiento alternativo de los telómeros (ALT). Si bien la ALT se observa en el 10-15% de los cánceres humanos y en algunas células madre de ratón, nunca se ha informado de la presencia de ALT en tejidos humanos no cancerosos. El tejido placentario humano y los trofoblastos purificados del primer trimestre muestran una metilación del ADN subtelomérico (TERRA) baja en comparación con los CBMC y otras células somáticas coincidentes. La metilación de TERRA placentaria es menor que la de las líneas celulares cancerosas ALT. La baja

metilación de TERRA se asocia con una mayor expresión de ARN de TERRA en la placenta en comparación con los CBMC compatibles.

La transferencia placentaria de aminoácidos a través de transportadores de aminoácidos es esencial para el crecimiento fetal. La expresión de transportadores de aminoácidos específicos está inversamente asociada con la metilación del ADN. Los transportadores de aminoácidos expresados en la placenta a término muestran niveles bajos de metilación del ADN promotor. Estos transportadores tienden a estar más metilados en las regiones promotoras de genes. Los genes transportadores SLC1A2, SLC1A3, SLC1A4, SLC7A5, SLC7A11 y SLC7A10 exhiben cambios en la metilación del ADN potenciador a lo largo de la gestación.

El gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) codifica una proteína de la familia del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos. La expresión del gen FGFR2 está asociada con la regulación del proceso de implantación de la placenta, que desempeña un papel vital en el crecimiento fetal. La metilación del ADN del gen FGFR2 en la placenta está asociada con el bajo peso al nacer a término. La superficie placentaria media la asociación entre la metilación del ADN del FGFR2 en la placenta y el bajo peso al nacer a término de una manera específica para el sexo.

La 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima clave en el metabolismo de un carbono que facilita la disponibilidad de grupos metilo para las reacciones de metilación. Dos SNP en el gen MTHFR (677C>T; 1298A>C) dan como resultado una enzima termolábil con función reducida. Estas variantes se han asociado con complicaciones del embarazo, incluidos abortos espontáneos, defectos del tubo neural (DTN) y preeclampsia (PE), posiblemente debido a la capacidad alterada para la metilación del ADN. Sin embargo, en placentas con genotipos de alto riesgo MTHFR 677TT o 1298CC no se produce una alteración a gran escala de la metilación del ADN en todo el genoma.

El rendimiento reproductivo de los mamíferos disminuye rápidamente con la edad materna avanzada debido al aumento exponencial de los errores de segregación cromosómica en el ovocito con la edad. Sin embargo, las complicaciones del embarazo y los defectos de nacimiento, frecuentes en madres mayores, ocurren en ausencia de anomalías cariotípicas. El desarrollo embrionario anormal en hembras mayores se asocia con graves defectos de placentación, que resultan de importantes déficits en la respuesta de decidualización del estroma uterino.

El desarrollo fetal depende en gran medida de la disponibilidad de la hormona tiroidea y de la función placentaria adecuada, con un papel importante desempeñado por las mitocondrias placentarias. La FT3 y FT4 de la sangre del cordón umbilical están inversamente asociadas con la metilación del mtADN placentario en las regiones MT-RNR1 y D-loop, mientras que se observa una asociación positiva para ambas hormonas con el contenido de mtADN placentario.

La pérdida temprana del embarazo (EPL) (aborto espontáneo temprano) es la expulsión no intencional de un embrión o feto antes de la semana 12 de gestación, que ocurre con una frecuencia de alrededor del 15% durante el embarazo. Los miRNA son los principales reguladores epigenéticos en el desarrollo y la función placentaria. Cuatro miRNA (hsamiRNA (miR)125a3p, has-miR-3663-3p, has-miR-423-5p, hsa-miR-575) están sobreexpresados en placentas EPL. Los genes diana en la patogénesis de la EPL están asociados con la migración celular, la proliferación, la implantación, la adhesión, la angiogénesis y la diferenciación.

El eje placenta-cerebro refleja un vínculo de desarrollo donde la función placentaria alterada está asociada con un desarrollo neurológico deteriorado más adelante en la vida. La expresión de genes placentarios y la expresión de modificadores epigenéticos como los miRNA pueden estar vinculadas a estos deterioros y están poco estudiados. Los niveles de expresión de los ARNm (n = 37 268) y sus miRNA diana (n = 2083) se evaluaron en placentas recolectadas de la cohorte del estudio ELGAN. Los ARNm placentarios relacionados con los procesos inflamatorios y apoptóticos están bajo el control de los miRNA y se asocian con el deterioro cognitivo a los 10 años, según Freedman et al (2022).

La metilación del ADN (ADNm) es vulnerable a la desregulación por exposición ambiental durante la reprogramación epigenética que ocurre en la embriogénesis. Se ha identificado dimorfismo sexual en

la desregulación del ADN<sub>m</sub> inducida por el medio ambiente y el ADN<sub>m</sub> en varios sitios autosómicos se ha asociado consistentemente con el sexo en la sangre del cordón umbilical y los tejidos fetales placentarios. Bozack et al (2022) identificaron 183, 257 y 419 DMR y 2119, 2281 y 3405 DMP en muestras de sangre del cordón umbilical, placenta y arteria, respectivamente. Treinta y nueve DMR se superpusieron en los tres tejidos, superponiéndose con genes involucrados en la espermatogénesis (NKAPL, PIWIL2 y AURKC) y la inactivación del cromosoma X (LRIF1). Los DMR y los DMP tuvieron niveles de metilación más altos entre las hembras en las muestras de sangre del cordón umbilical y arteria, pero niveles de metilación más altos entre los machos en las muestras de placenta.

La placenta sufre muchos cambios a lo largo de la gestación para satisfacer las necesidades cambiantes del feto. También existe una creciente comprensión de que los fetos masculinos y femeninos se desarrollan de manera diferente en el útero, con cambios epigenéticos únicos en el tejido placentario. Bulkaa et al (2023) informaron asociaciones específicas por sexo metaanalizadas entre la edad gestacional y la metilación del ADN placentario de cuatro cohortes en el Programa de Influencias ambientales en los resultados de salud infantil (ECHO) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) (355 mujeres/419 hombres, edades gestacionales de 23 a 42 semanas). Se identificaron 407 dinucleótidos de citosina-guanina (CpG) en mujeres y 794 en hombres donde los niveles de metilación placentaria se asociaron con la edad gestacional. Después del ajuste del tipo de célula, 55 CpG en mujeres y 826 en hombres fueron significativos. Estos se enriquecieron para procesos biológicos críticos para el sistema inmunológico en mujeres y el transporte transmembrana en hombres. En las mujeres, las asociaciones con la edad gestacional se explican en gran medida por las diferencias en la composición celular placentaria, mientras que en los hombres, la edad gestacional está directamente asociada con numerosas alteraciones en los niveles de metilación.

La placenta posee poderosos y delicados procesos epigenéticos para regular la expresión genética y mantener la homeostasis celular. La N6-metiladenosina (m6A) es la modificación más frecuente que determina el destino del ARN, y su reversibilidad dinámica indica que la m6A puede servir como un respondedor sensible a los estímulos ambientales. Las modificaciones de m6A desempeñan un papel esencial en el desarrollo placentario y la comunicación materno-fetal, y están estrechamente relacionadas con las enfermedades gestacionales.

Las biomoléculas exosomales están involucradas en un amplio espectro de procesos fisiológicos, así como en la patogénesis de varias enfermedades. El embarazo y su progresión normal dependen en gran medida de la comunicación eficiente entre la madre y el feto, mediada principalmente por la placenta. La placenta como fuente importante de exosomas circulantes y la liberación de exosomas en la circulación materna aumenta gradualmente durante el embarazo, a partir de las seis semanas de gestación. Esto organiza la comunicación entre madre y feto, incluida la tolerancia inmunitaria materna y las adaptaciones metabólicas asociadas al embarazo. Se ha observado un mayor número de exosomas secretados, junto con patrones alterados de ARN no codificantes exosomales (ARNnc), especialmente microARN y ARN no codificantes largos (ARNlnc), en varias complicaciones del embarazo, como la diabetes mellitus gestacional y la preeclampsia.

El sobrecrecimiento fetal puede programar un riesgo elevado de diabetes tipo 2 en la edad adulta. Las alteraciones epigenéticas pueden ser un mecanismo en la programación de la vulnerabilidad. Yang et al (2022) caracterizaron alteraciones de todo el genoma en las metilaciones de genes placentarios en el sobrecrecimiento fetal y las asociaciones con biomarcadores de salud metabólica, incluidos la leptina, la adiponectina y los factores de crecimiento fetal. Al comparar las metilaciones del ADN de genes placentarios de todo el genoma en bebés grandes para la edad gestacional (LGA, un indicador de sobrecrecimiento fetal) frente a bebés óptimos para la edad gestacional (OGA, control), identificaron 543 posiciones de metilación diferencial (DMP; 397 hipermetiladas, 146 hipometiladas) con una tasa de falsos descubrimientos < 5% y una diferencia absoluta de metilación > 0.05 después de ajustar la heterogeneidad del tipo de célula placentaria, la edad materna, el IMC previo al embarazo y los niveles de HbA1c durante el embarazo. Veinticinco DMP anotados en 20 genes (QSOX1, FCHSD2, LOC101928162, ADGRB3, GCNT1, TAP1, MYO16, NAV1, ATP8A2, LBXCOR1, EN2, INCA1, CAMTA2, SORCS2, SLC4A4, RPA3, UMAD1, USP53, OR2L13 y NR3C2) podrían explicar el 80% de las variaciones de peso al nacer. Se identificó un gen diferencialmente hipermetilado recientemente descubierto

(visual system homeobox 1, VSX1). Se confirmó la hipermetilación del gen de la cadherina 13 (CDH13), y la adiponectina en la sangre del cordón umbilical se correlacionó con la metilación de su gen en la placenta, mientras que la leptina y los factores de crecimiento fetal (insulina, IGF-1, IGF-2) no lo estuvieron. El sobrecrecimiento fetal puede estar asociado con una gran cantidad de metilaciones de genes placentarios alterados. Los genes placentarios VSX1 y CDH13 están hipermetilados en el sobrecrecimiento fetal. Las metilaciones del gen ADIPOQ placentario y los niveles de adiponectina circulante fetal se correlacionaron, lo que sugiere la contribución de la adiponectina de origen placentario a la adiponectina de la sangre del cordón umbilical.

Las células estromales mesenquimales de la membrana fetal humana (hFM-MSC) son una población celular fácilmente aislable de la membrana amniocoriónica de las placentas a término. Las hFM-MSC comparten algunas características epigenéticas con las células madre pluripotentes y pueden superar el compromiso mesenquimal. Las hFM-MSC pueden dar lugar a neuronas motoras espinales mediante la exposición secuencial a factores específicos que indujeron una neuralización, caudalización y ventralización de células indiferenciadas, lo que conduce a una regulación positiva gradual de genes y proteínas de los marcadores MN tempranos y tardíos. Cuando se cocultivaron con miotubos, las MN diferenciadas pudieron crear uniones neuromusculares funcionales que indujeron contracciones robustas de las células del músculo esquelético (Gaggi et al 2022).

### **Exposiciones de la placenta**

Las firmas epigenéticas placentarias humanas están asociadas con el estrés psicosocial, la psicopatología materna, la toxicología materna y la exposición a contaminantes ambientales. La placenta también se reconoce como el "tercer cerebro" que une el cerebro fetal en desarrollo y el cerebro materno. La regulación epigenética de la placenta afecta el desarrollo neurológico infantil.

Durante los últimos años, varios artículos evaluaron las asociaciones entre las exposiciones prenatales y la epigenómica placentaria en amplias categorías de exposición, incluido el tabaquismo materno, los estresores psicosociales, los productos químicos, la contaminación del aire y los metales. Algunos de estos estudios conectaron las exposiciones con los resultados de salud, como el peso al nacer, el crecimiento fetal o el comportamiento neurológico infantil a través del análisis de mediación, la identificación de asociaciones compartidas entre la exposición y el resultado, o el análisis de redes.

El exposoma placentario representa la suma de todas las exposiciones placentarias y, a través de su influencia en la función placentaria, puede afectar la susceptibilidad de un individuo a enfermedades cardiometabólicas más adelante en la vida. El exposoma placentario incluye exposiciones directas durante la gestación, así como aquellas anteriores a la gestación que afectan a los gametos o aspectos de la fisiología materna que influyen en la función placentaria. Una amplia gama de exposiciones puede influir en la placenta, incluido el estado metabólico y endocrino materno, la nutrición, el estrés y las toxinas. Los cambios epigenéticos dentro de la placenta inducidos por estas exposiciones pueden mediar efectos persistentes en la función placentaria.

Los factores genéticos y ambientales prenatales dan forma al desarrollo fetal y la salud cardiometabólica en etapas posteriores de la vida. Un objetivo clave de los factores genéticos y ambientales prenatales es el epigenoma de la placenta, un órgano que está implicado en el crecimiento fetal y las enfermedades en etapas posteriores de la vida. Se identificaron 5850 VMR en la placenta. La metilación en el 70% de los VMR se explicó mejor por el efecto de interacción ( $G \times E$ ) seguido por el genotipo solamente (17.7%) y el efecto aditivo del genotipo y el entorno prenatal ( $G + E$ ) (12.3%). El entorno prenatal solo explicó mejor solo el 0.03% de los VMR. El 95.4% de los modelos  $G \times E$  y el 93.9% de los modelos  $G + E$  incluyeron edad materna, paridad, modo de parto, depresión materna o aumento de peso gestacional. Los sitios de metilación de VMR y sus variantes genéticas reguladoras se enriquecieron para las regiones genómicas que tienen vínculos conocidos con funciones reguladoras y rasgos complejos, es estudios reportados por Chatterjee et al (2021).

Santos et al (2019) evaluaron la hipótesis de que la adversidad del nivel socioeconómico (SES) materno prenatal está asociada con la metilación del ADN en la placenta. Los indicadores de adversidad del SES se asociaron con la metilación diferencial en 33 sitios CpG. De los 33 sitios CpG

identificados, 19 (57.6%) mostraron una metilación aumentada y 14 (42.4%) mostraron una metilación disminuida en asociación con al menos uno de los factores de adversidad del SES. Se observaron diferencias de sexo en la metilación del ADN asociada con la puntuación SES sumativa; las placentas derivadas de embarazos femeninos mostraron una metilación diferencial de CpG más robusta que las placentas de embarazos masculinos. La adversidad del SES materno se asoció con la metilación diferencial de genes con un papel clave en la transcripción genética y la función placentaria, lo que potencialmente altera la inmunidad y la respuesta al estrés.

Tanto los estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS) como los estudios de metilación específicos de genes han producido asociaciones significativas entre el tabaquismo materno durante el embarazo (SDP) y los patrones de metilación placentaria. Los estudios epigenómicos del tejido placentario han sugerido una asociación entre la SDP y la metilación de genes implicados en la diferenciación celular y el desarrollo de las células neuronales, el desarrollo cerebral normal, la formación de sinapsis y la proliferación de varios tipos de células en el sistema nervioso central.

La exposición al alcohol está vinculada a diferencias de metilación en el tejido placentario. Un estudio de asociación de todo el epigenoma (EWAS) de la metilación del ADN en la placenta en relación con el tabaquismo materno durante el embarazo mostró que 50 CpG se metilaron de forma diferencial en la placenta entre fumadoras y no fumadoras durante el embarazo. La metilación diferencial fue relevante en tres *loci* de alto rango: cg27402634 ubicado entre LINC00086 y LEKR1, cg20340720 (WBP1L) y cg25585967 y cg12294026 (TRIO). La metilación diferencial en cg27402634 explicó hasta el 36% del menor peso al nacer en los hijos de fumadores. Las disminuciones en los niveles de metilación en cg27402634 conducen a disminuciones en el peso al nacer.

Los estudios de asociación de todo el epigenoma que utilizan sangre del cordón umbilical mostraron que la exposición prenatal al humo puede alterar el epigenoma, lo que resulta en una hipometilación global del ADN. Los cambios de metilación impulsados por la exposición prenatal persisten y aún son detectables en la niñez posterior. Los niveles de metilación de AHRR cg05575921 disminuyeron con la cotinina de manera dependiente de la dosis. Los CpG de AHRR tuvieron una metilación más baja con el aumento de los niveles de cotinina, excepto cg23067299, que se encuentra aguas arriba de los otros CpG de AHRR significativos y tuvo una metilación más alta con el aumento de la cotinina. Una menor metilación puede ser una respuesta celular a la presencia de las sustancias químicas presentes en el humo del tabaco, lo que da como resultado una mayor expresión de este gen. Varios estudios de AHRR en fumadores adultos han vinculado una disminución de la metilación con la exposición al tabaco en múltiples tejidos: linfoblastos y macrófagos alveolares, sangre completa y linfocitos. AHRR se expresa en niveles bajos en la placenta, mientras que las células de la sangre del cordón umbilical muestran una alta variación interindividual.

La exposición intrauterina transplacentaria a material particulado se asocia con un aumento de la tasa general de mutación placentaria, que ocurre en conjunto con alteraciones epigenéticas en genes clave de reparación del ADN y supresores de tumores (APEX1, OGG1, PARP1, ERCC1, ERCC4, p53 y DAPK1). La exposición a la contaminación del aire puede inducir cambios en la capacidad de reparación del ADN fetal y neonatal.

El estrés psicosocial contribuye al estrés oxidativo placentario. Las mitocondrias son vulnerables al estrés oxidativo, que puede conducir a cambios en el número de copias del ADN mitocondrial (mtDNAcn). Un mayor estrés a lo largo de la vida y los síntomas depresivos explican la mayor parte del efecto sobre el mtDNAcn. El aumento del estrés psicosocial materno se correlaciona con una reducción del mtDNAcn placentario.

La metilación de la vía circadiana de la placenta humana es un objetivo molecular importante para el desarrollo saludable. El estudio de la metilación placentaria de los sitios CpG dentro de las regiones promotoras de los genes CLOCK, BMAL1, NPAS2, CRY1-2 y PER1-3 en recién nacidos reveló que la contaminación del aire, un factor de riesgo ambiental que conduce a un estado proinflamatorio de la madre y el feto, está asociada con el patrón de metilación de los genes en la vía circadiana. Las alteraciones observadas en la firma epigenética CLOCK placentaria podrían formar un mecanismo

molecular relevante a través del cual la exposición a la contaminación del aire por partículas finas podría afectar los procesos placentarios y el desarrollo fetal.

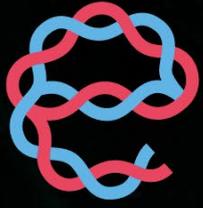
Los espacios verdes pueden influir en la cognición adulta y el neurodesarrollo infantil, en parte impulsados por modificaciones epigenéticas. Señales biológicas similares dan forma a los procesos de desarrollo en el cerebro fetal y la placenta. Dockx et al (2022) plantearon la hipótesis de que los espacios verdes pueden modificar los procesos epigenéticos de las vías relacionadas con la cognición en el tejido placentario, como la metilación del ADN del receptor de serotonina HTR2A. Para un incremento en el espacio verde total dentro de un buffer de 1000 m, 2000 m y 3000 m, la metilación de HTR2A aumentó en un 1.47%, 1.52% y 1.42%, respectivamente. Se encontró una metilación de HTR2A un 3.00% y un 1.98% más alta al comparar residencias con y sin presencia de naturaleza en un buffer de 50 m y 100 m, respectivamente. El estado de metilación de HTR2A en el tejido placentario se asocia positivamente con la exposición materna al espacio verde.

La diabetes materna y/o la obesidad en el embarazo están indudablemente asociadas con el riesgo de enfermedad posterior en la descendencia. La placenta, interpuesta entre la madre y el feto, es un mediador potencial de este riesgo a través de mecanismos epigenéticos. Existe una abundancia de sitios CpG metilados diferencialmente en el ADN del tejido placentario en embarazos complicados por diabetes y obesidad.

Los hijos de madres con diabetes mellitus gestacional (DMG) tienen un mayor riesgo de sufrir desregulación metabólica y deterioro del desarrollo neurológico. La serotonina, que está presente tanto en la placenta como en el cerebro, programa el desarrollo y el crecimiento del cerebro fetal. La DMG afecta la metilación del gen transportador de serotonina (SLC6A4) y del gen receptor de serotonina (HTR2A) en la placenta. La metilación media del ADN del SLC6A4 placentario está elevada en la DMG, pero la metilación del ADN del HTR2A no muestra modificaciones relevantes. La metilación del SLC6A4 muestra una correlación positiva con el nivel de glucosa plasmática materna y el peso al nacer del neonato y una correlación negativa con el percentil de la circunferencia de la cabeza del neonato. Las modificaciones epigenéticas del sistema de serotonina placentario pueden afectar la adaptación placentaria a un entorno materno nocivo, lo que influye en el resultado a largo plazo en la descendencia, según los estudios de Song et al (2022).

## Bibliografía

Cacabelos R (Ed). Pharmacoeugenetics. Second Edition. Academic Press/Elsevier, 2024.



euroespes  
health



**Voces**

## Noche polar. *Miguel Nieto*

---

Tengo claro que los que mejor llevan lo del cambio de hora son los canarios, que esto de acomodarse a la hora de menos, se les hace fácil. Están acostumbrados porque, a diario, sufren en sus carnes ese empeño de los peninsulares por quitarles una hora a cada rato. «Son las nueve de la mañana, una hora menos en Canarias», «Es mediodía, una hora menos en las Islas Canarias». La de veces que oyen que sus días son, sistemáticamente, por la gracia del meridiano de Greenwich, una hora más cortos. Tanta insistencia les debe haber vacunado contra estos desarreglos hormonales que por lo visto sufrimos el resto cuando el último domingo de octubre toca atrasar las agujas del reloj. Algún día, y esto es más cosa de periodistas y locutores, alguien caerá en la cuenta de que en Canarias siempre es una hora... antes, y no una hora menos. Qué ganas de robarles tiempo, cuando los días allí tienen las mismas 24 horas, no una menos. Hay que reconocer que con el cambio horario, donde menguamos o dilatamos las faldas circadianas según sea temporada de primavera u otoño, una moda que ya no hay maestro relojero que nos zurza, hay más follón. Es sólo una hora, pero burlársela al sol, a la luna, a las estrellas, a las farolas, al sueño, a la verja del colegio, al biorritmo, a los transportes, a la estabilidad neuronal, al hambre y no sé a cuantas cosas más, parece cosa seria. Y, sin embargo, a todo se acomoda uno. Siempre son divertidas, no me lo negarán, esas conversaciones en las que no nos ponemos de acuerdo en si amanece más temprano o es que oscurece más tarde; en si le ganamos una hora al domingo o se la sisamos al lunes; o en si se obtienen horas de luz para ahorrar energía pero trajinar con el reloj no economiza nada. Lejos de estas disquisiciones, sé de algunos que consideran una blasfemia desafiar las leyes del firmamento, que son simples: amanece cuando amanece y la gente se levanta, y cuando llega la noche va tocando dormir. Y santas pascuas, marque el reloj lo que marque.

El asunto se complica cuando nos enfrentamos a los husos horarios y, más allá de darle vueltas a un globo escolar, viajamos. A ver, ¿Se ganan horas cuando se tira pal Este o es cuando se vuela hacia el Oeste?, ¿Amanece antes en Nueva York, o es que desde que Trump lo trastocó todo —y amenaza con volver— los estadounidenses no saben en qué día viven? ¿Y qué es eso de la Costa Este y Oeste, que aparecen las corresponsales televisivas una de noche y otra de día? Menudo acertijo. Es más, nos quejamos del cachondeo que nos traemos ahora con el reloj y el meridiano, pero ni les cuento cuando hablamos de paralelos. ¿Nos fastidia aquí que los murciélagos salgan una hora más temprano cuando, un poner, en Alaska calculan cuántos meses de noche cerrada les tocan al año? Eso son palabras mayores. Oscuridades mayores. El récord lo ostenta un pueblo de nombre impronunciable en el que el sol se pondrá este 18 de noviembre y no volverá a salir hasta el 23 de enero del año que viene. Noche polar, le llaman: 65 días como boca de lobo porque la tierra navega escorada por el espacio, y el sol juega al escondite.

Pero para risas, las que por estas fechas le dan al relojero del Palacio del Tiempo de Jerez, que tiene que poner en hora más de 280 relojes, algunos literalmente de los tiempos de María Antonieta, porque los fabricaron cuando la Revolución Francesa. Los artilugios modernos nos rebajan la hora automáticamente, pero a estas joyas hay que hacérselo a mano. Y no, no crean que se hernia la muñeca por atrasarlos solo una hora. En invierno tiene que adelantarlos once horas. Cosas de los antiguos relojes que solo pueden avanzar. Nadie concebía un reloj que anduviera para atrás. Varios días le ha llevado la maniobra. En fin, todos los años la misma cantinela. Nos desfalcan el tiempo, apenas una horita, y tenemos cháchara para una semana. O más. Dicen los que de esto saben que a quienes más afecta este cambio de ritmo es a los bebés y a los ancianos. Diría yo que más a los viejos, que camino de la inevitable noche polar, nos aferramos a dar cuerda a esos relojes, a los que suplicamos que marquen las horas pausadamente, como en los boleros.

## Conversar el mal. Miguel Nieto

---

Hablar del mal. Escudriñar sus raíces. Saber de sus mecanismos. Intuirlos. O descifrarlos. Conversar en torno al mal. A sus consecuencias. De su génesis. Reflexionar sobre la maldad humana. ¿A quién se le ocurre? ¿Por qué enfrentarse a un dilema del que nadie a lo largo de los tiempos ha hallado respuesta? Pues, aunque no se lo crean, a eso nos dedicamos unos cuantos la semana pasada. No se puede comprender aquello que no se conoce, aquello de lo que no se sabe, que no se estudia, aquello que, en definitiva, no se cuenta, no se narra. Y para eso, a la hora de escribir y contar, hay un género que marca la diferencia: la novela negra.

En esas estuvimos en Málaga Negra un grupo de escritores, periodistas, criminólogos, abogados, policías, psicólogos, algunos auténticos especialistas en merodear el oscuro mundo de la maldad. En realidad nos habían convocado para dialogar y discutir sobre el *Noir*, pero casi sin darnos cuenta, o igual porque era inevitable, nos encontramos conversando sobre la maldad del ser humano. Sobre su esencia, porque ¿de qué otra cosa, si no, va la novela de misterio, la de suspense, la detectivesca, la truculenta, la negra? ¿Qué otro empeño tienen los escritores cuando retratan a los protagonistas de sus historias, a las víctimas y verdugos, que ilustran la entenebrecida alma humana? Son libros, sí. A fin de cuentas se supone que hablaríamos de cómo se ficcionan este tipo de historias, pero conforme avanzábamos en analizar las técnicas, los materiales, los modos y maneras, las manías, los riesgos con los que los escritores retratan sus crímenes de papel caíamos al fondo de la sentina. Más o menos llena de sangre.

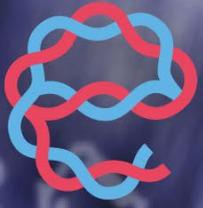
La parte técnica absorbió gran parte del tiempo y fue esclarecedora sobre cuáles son los mecanismos, antiguos y modernos, con los que los autores trasladan a los lectores historias lóbregas, cada vez más demandadas. Porque, y eso se constató allí, queda claro que el *Noir* hace mucho tiempo que nadie se atreve a considerarlo un género menor, una literatura de baja calidad. Desvelaron algunos de sus secretos grandes autores, de los que para no extenderme solo citaré a Alicia Giménez Bartlett, la gran dama y pionera de la novela negra española.

Y contestaron preguntas: ¿Buscar la historia más adictiva es un mandato ineludible de un autor *noir*? ¿Qué dan más juego: los asesinos perturbados o en sus cabales? ¿No le incomoda crear personajes abyectos? ¿Si no hay sangre, no hay novela negra? ¿Se juega más con la ingenuidad o con el ingenio del lector? ¿Mantiene la novela negra sus primitivas crítica y denuncia del sistema, de la sociedad? ¿Se escriben historias a la carta, con intrigas o crímenes de moda? ¿Nada es lo mismo desde que irrumpió el *thriller* nórdico, con Larsson como ariete? ¿A qué se debe esta tendencia a recuperar intrigas más livianas, menos escabrosas, con Ágatha Christie como referente? ¿O por el contrario, qué papel juega el *True crime*? ¿Se busca morbo añadido? ¿Se escribe para serializar historias en televisión?

Pero como les anticipaba, del oficio pasamos al meollo, a cuestiones más inquietantes. ¿Cualquiera puede convertirse en un asesino? ¿Dónde anida el mal? ¿Por qué son tan creíbles los criminales atroces? ¿Nos regodeamos en el dolor ajeno, en el terror de la muerte? ¿Esta sociedad está enferma? ¿La novela negra no deja de ser una válvula de escape? ¿Un exorcismo pactado? ¿El lector llega a identificarse con los asesinos? ¿Es parte del juego? ¿O de la verdad? ¿El mal es adictivo? ¿Hablar del terror, representarlo, no lo banaliza? ¿La realidad supera a la ficción? ¿Tanto nos mueve la traición, la venganza, la codicia? ¿El mal ajeno se difumina, nos resbala?

Ya ven, otras preguntas que van mucho más allá de la literatura y que cobran vigor con sólo encarar la página de sucesos en la que se han convertido las primeras páginas de los periódicos. La novela negra no deja de ser literatura de evasión pero, a menudo, retrata con crudeza nuestros más bajos instintos, la inquina del alma humana, la incuria que prodigamos, el desapego de la justicia y nuestro idilio con el lado oscuro de la vida. El *noir*, ya sea en papel o en imagen, nos debería zamarrear, inquietar, turbar, remover, agarrarnos por el cuello más allá de la tensión de la peripecia del asesino. Si la literatura «es contar el mundo con palabras», una definición de Toni Hill, que ha resucitado el garrote vil para su último verdugo, habrá que seleccionarlas con sumo cuidado porque la gran novela del mundo cada vez tiene tintes más macabros y dimensiones de Enciclopedia, a la que no paramos de añadir fascículos, cada vez más inquietantes. Ojalá toda la negritud se quedara en la tinta de una novela. Lean, amigos. Pero sobre todo... piensen.





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. Pharmacoeugenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquín 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\*, Vinograd Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodríguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtreMoline Treatment Regulates DNA Methylation in Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and Pharmacogenetic Studies", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 159. <https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>



europes  
health

**Sección Promocional**



# 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](http://www.euroespes.com)  
[info@euroespes.com](mailto: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](http://www.mylogygenomics.com)  
[www.euroespes.com](http://www.euroespes.com) [info@euroespes.com](mailto: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](mailto:info@eurospes.com)

[www.eurospes.com](http://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

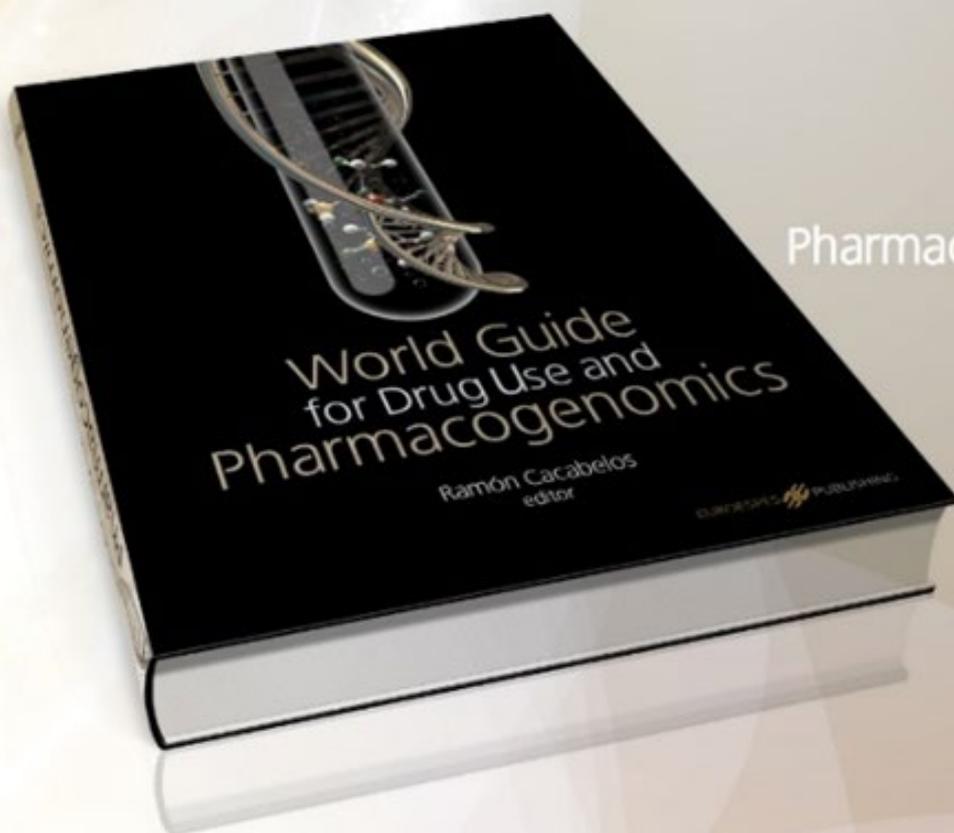
E-Mail: [r.segre@euroespes.com](mailto:r.segre@euroespes.com)



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)

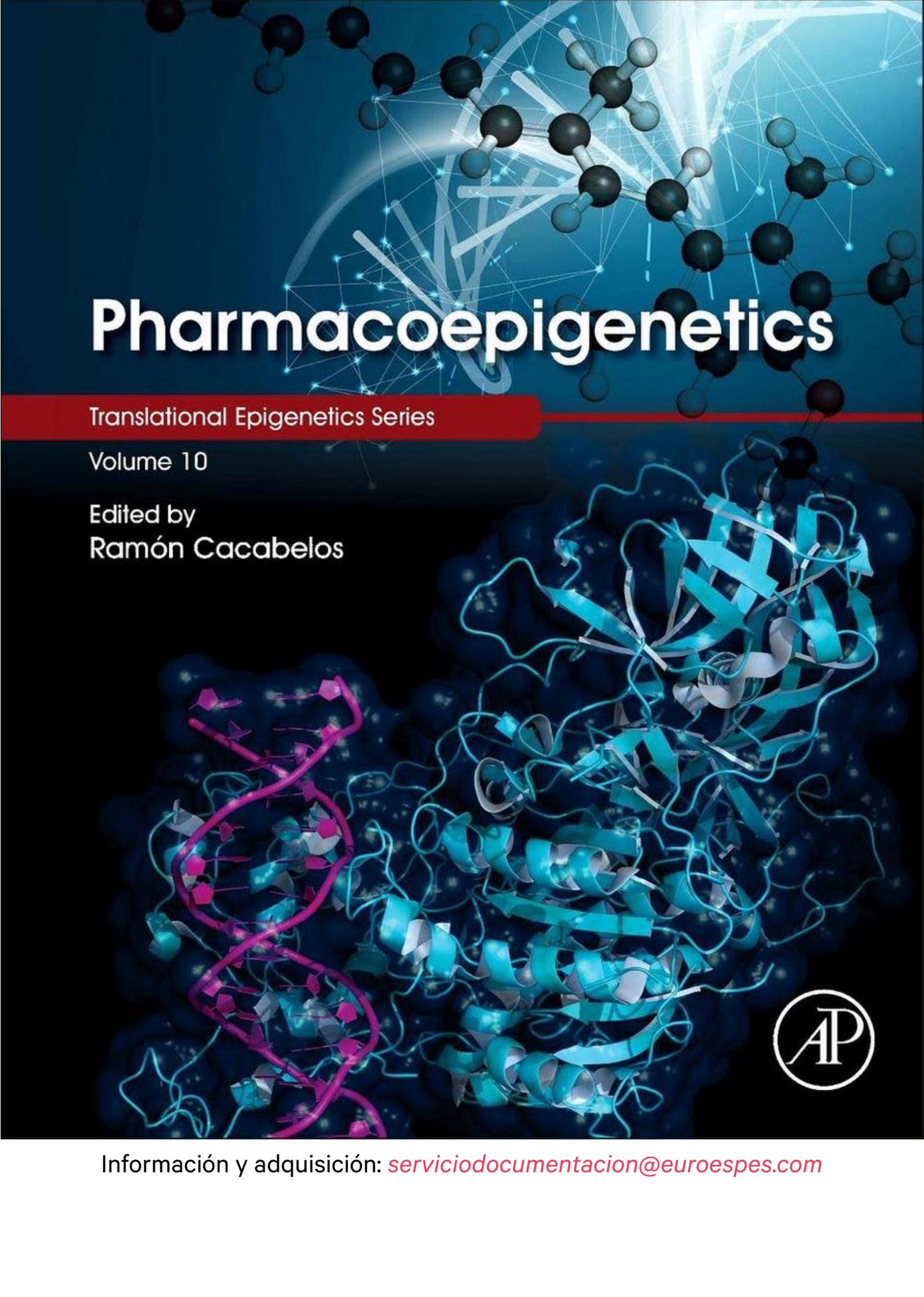
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice  
A monumental work to the scientific and medical community*

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

[www.pharmacogenomicsguide.com](http://www.pharmacogenomicsguide.com)

EUROESPES  PUBLISHING



# Pharmacoepiggenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by  
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: [serviciodocumentacion@eurospes.com](mailto: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](http://www.euroespes.com)

E-Mail: [comunicacion@euroespes.com](mailto:comunicacion@euroespes.com)

[protocoloasistencial@euroespes.com](mailto:protocoloasistencial@euroespes.com)