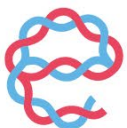


euroespes
health

Boletín Médico
Medical Journal
Vol. 43 - Octubre 2024



euroespes
health

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

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

Contenidos

Editorial Octubre

La responsabilidad de preservar la salud

Brevialia

La Inteligencia Artificial conquista el Premio Nobel de Química 2024

El mundo de la Biomedicina se muestra prudente respecto al uso de la Inteligencia Artificial

Casamiento de Óvulos y Espermatozoides

La dinámica de la dopamina es prescindible para el movimiento, pero promueve respuestas de recompensa

Interacciones mediadas por dopamina entre la dinámica de la memoria a corto y largo plazo

Los insecticidas dañan a las aves

Las células linfoides innatas del grupo 2 promueven el desarrollo de sinapsis inhibitorias y el comportamiento social

La proximidad del apareamiento ciega la percepción de amenazas

El gusto de los mosquitos por sus víctimas

La plasticidad sináptica mediada por NPY en la amígdala prioriza la alimentación durante la inanición

El cambio de fase del perfil circadiano de glucocorticoides induce un comportamiento alimentario desordenado al desregular la expresión génica de neuropéptidos hipotalámicos: Importante en el trabajo por turnos y en los viajes transoceánicos

El ADN almacena datos en bits tras una actualización epigenética

La importancia del muestreo basado en la familia para los biobancos

El legado genético de los ancestros salvajes del ganado moderno

Pando: Mosaico de mutaciones somáticas en el organismo vivo más antiguo de la Tierra

Análisis forense del gluten

Circuito neuronal para la antinocicepción inducida por aceite esencial de lavanda

Investigación sobre la contaminación por microplásticos

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

La Historia de la enfermedad de Alzheimer, según Eisai

Niveles basales y cambios longitudinales de A β 42/40 en plasma entre individuos blancos y negros

La tau plasmática derivada del cerebro es un biomarcador de neurodegeneración asociada a amiloide en la enfermedad de Alzheimer

Imágenes PET en tauopatías no relacionadas con la enfermedad de Alzheimer

La integridad del núcleo subcortical neuromodulador está asociada con la microestructura de la sustancia blanca, la tauopatía y el estado de APOE en la enfermedad de Alzheimer

Influencia de beta-amiloide y tau en las alteraciones de las neuritas de la sustancia blanca en la demencia con cuerpos de Lewy

La densidad sináptica afecta la gravedad clínica en síndromes asociados con la degeneración lobular frontotemporal

Análisis genético del cromosoma X en personas con demencia por cuerpos de Lewy

Enfermedad de Parkinson

Neuroimágenes y biomarcadores de fluidos en la enfermedad de Parkinson

La proteómica plasmática identifica biomarcadores que predicen la enfermedad de Parkinson hasta 7 años antes de la aparición de los síntomas

Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson

Estimulación cerebral profunda adaptativa crónica versus estimulación convencional en la enfermedad de Parkinson

NR-SAFE: un ensayo de seguridad aleatorizado y doble ciego de dosis altas de nicotinamida ribósido en la enfermedad de Parkinson

El perfil metabólico revela biomarcadores circulantes asociados con la enfermedad de Parkinson incidente y prevalente

El neurofilamento sérico indica una neurodegeneración acelerada y predice la mortalidad en la enfermedad de Parkinson en etapa avanzada

Cadena ligera de neurofilamentos como mediador entre la mutación LRRK2 y la demencia en la enfermedad de Parkinson

Subtipos clínicos en pacientes con Parkinson y trastorno del sueño REM

Microbiota intestinal en la enfermedad de Parkinson

Esclerosis Múltiple

La presencia de CHIT1 en el momento del diagnóstico predice una progresión más rápida de la discapacidad y refleja una activación temprana de la microglia en la esclerosis múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

El Tofersen disminuye los niveles de neurofilamentos, lo que apoya la patogénesis de la variante p.D91A de SOD1 en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

Esquizofrenia

La FDA aprueba un nuevo fármaco para la esquizofrenia

Patrones genómicos en el cerebro de los esquizofrénicos: Las mutaciones somáticas no codificantes probablemente contribuyan al desarrollo de la esquizofrenia

Depresión

La estimulación cerebral en casa ayuda a combatir la depresión

Trastorno de Ansiedad

Descubrimiento genético y perspectivas biológicas sobre los trastornos de ansiedad a partir de un estudio de asociación de genoma multiancestro a gran escala

Trastornos del Sueño

Sueño reparador de grandes daños

Trastornos de Adicción

Circuitos de Adicción

Epigenética de la adicción a las drogas

Trastornos Cerebrovasculares

Factores de riesgo de Ictus

Migraña

Aspectos básicos para manejo de Migraña

Epilepsia

Riesgo poligénico como marcador de epilepsia a lo largo de la vida

Las ondas lentas de la vigilia en la epilepsia focal humana afectan la cognición

Cáncer

Los trasplantes de células madre no aumentan el riesgo de cáncer

Atlas de tumores permiten navegar a través del cáncer

Las células madre de leucemia con mutación RAS impulsan la resistencia clínica al venetoclax

Enfermedades Cardiovasculares

La hiperlipidemia intermitente temprana altera los macrófagos tisulares para alimentar la aterosclerosis

Comunicación entre células inmunitarias y fibroblastos en la insuficiencia cardíaca

Enfermedades Metabólicas

La Insulina Inteligente

La alternancia de una dieta rica en grasas mejora la aterosclerosis mediante la reprogramación de neutrófilos

Las neuronas BNC2 hipotalámicas activadas por leptina suprimen de forma aguda la ingesta de alimentos

Semaglutida semanal en personas con obesidad y osteoartritis de rodilla

Mecanismos por los que el exceso de comida provoca diabetes

El consumo de azúcar de niños favorece la diabetes de viejos

Enfermedades Infecciosas

La Inteligencia Artificial escanea la «materia oscura» del ARN y descubre 70 000 nuevos virus

La profilaxis con rifaximina provoca resistencia al antibiótico de último recurso daptomicina

Genómica

Amenaza a la privacidad de las pruebas genéticas

Cuantificación de la restricción en el genoma mitocondrial humano

Análisis de variantes de codificación autosómica recesiva en 29 745 pacientes con trastornos del desarrollo de diversas poblaciones

Un cromosoma X adicional en el síndrome de Klinefelter afecta el desarrollo de las células germinales fetales masculinas

Paisaje multiómico y base molecular de la tolerancia a la radiación en un tardígrado

Edición continua asistida por helicasa para mutagénesis programable de genomas endógenos

Farmacogenómica

Impacto de CRISPR en el descubrimiento de fármacos contra el cáncer

Personalización de la dosificación de risperidona, paliperidona y clozapina mediante la monitorización terapéutica de fármacos y la farmacogenética

Epigenética

Premio Nobel de Medicina 2024 a los microRNAs
La metilación del ADN controla la pluripotencialidad de los astrocitos en condiciones de salud y en la isquemia
Autenticación de factores en la vía del ARNpi para la metilación de retrotransposones
Código de histonas en las células T
Los reguladores epigenéticos de la hematopoyesis clonal controlan la pluripotencialidad de las células T CD8 durante la inmunoterapia

Microbioma y eje Cerebro-Intestinal

Nuevo papel de la serotonina como biomarcador de la interacción intestino-cerebro
Las neuronas que expresan el canal de sodio Nav1.8 controlan las oscilaciones diarias de la ingesta de alimentos, el peso corporal y la microbiota intestinal en ratones
Las comunidades de fagos en biopelículas relacionadas con el hogar se correlacionan con huéspedes bacterianos
Una señal del cerebro al intestino controla la absorción de grasa intestinal
El “batido de caca materna” mejora el microbioma de los bebés nacidos por cesárea

Miscelánea Médica

Reacción del Cerebro a la Píldora Anticonceptiva
La primera terapia del mundo que utiliza células de donantes permite la remisión de enfermedades autoinmunes
Administración intratecal de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo en lesiones traumáticas de la médula espinal
Torniquete Neural
El embarazo despierta retrotransposones para ayudar a producir sangre adicional
Chaperonopatías/Tricopatías cerebrales
Un prooxidante suprime enfermedades no relacionadas
Efectos neurotóxicos de la mezcla de sustancias químicas extraídas de la sangre de mujeres embarazadas

Aging

La restricción dietética afecta la salud y la longevidad
Los análisis CRISPR-Cas9 revelan reguladores del envejecimiento en las células madre neuronales
Envejecimiento hematopoyético

Seminario

Seminarios de Epigenética – 2: Epigenética de la Concepción. *Ramón Cacabelos*

Voces

El encanto del espagueti western. *Miguel Nieto*
El judío de Colón. *Miguel Nieto*
Duelo en la selva. *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



euroespes
health



Editorial

La responsabilidad de preservar la salud

Desde hace tiempo, en muchas sociedades libres, existe una polémica sobre la financiación de la sanidad pública. El debate surge ante la creencia de que no se tiene por qué pagar la enfermedad de los que quieren estar enfermos o no hacen nada para evitarlo. Este es un tema delicado, ideológico, casi moral. Tienen razón los que piensan que la salud es un derecho. También tienen sus razones los que creen que nadie les puede obligar a pagar la enfermedad de los que la buscan. En medio están la caridad y la misericordia de los partidarios de socorrer económicamente al enfermo (sea mediante pago directo o a través de sistemas de seguridad social gratuita) y la libertad de cada ciudadano para preservar su salud y evitar la enfermedad, así como la libertad de los que se niegan a financiar los vicios, descuidos o irresponsabilidades de otros.

En el momento actual los tres grandes problemas de salud, que representan casi el 80% de la morbimortalidad de países desarrollados, son las enfermedades del corazón y problemas asociados (hipertensión, hipercolesterolemia, etc.)(30-35%), el cáncer, en sus diversas formas (25-30%), y los trastornos del cerebro, desde el ictus, las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson) y los traumatismos cráneo-encefálicos, hasta los problemas más prevalentes de salud mental (depresión, ansiedad, psicosis, trastorno bipolar, etc.)(15%).

Todas estas enfermedades prevalentes son complejas y multifactoriales, donde el componente poligénico y multitud de factores ambientales contribuyen a su manifestación en diferentes edades de la vida. Muchas se manifiestan en la vida adulta y son el resultado de la predisposición genética y el género de vida que cada uno haya tenido. En los países en vías de desarrollo predominan las enfermedades infecciosas y las derivadas de la insalubridad medioambiental.

En la historia de la medicina existe un debate -todavía no resuelto- sobre el peso que el ambiente y la herencia tienen sobre la enfermedad. Parte de este entuerto dialéctico se empieza a resolver con la genómica, que nos permite saber la carga genética que cada uno portamos desde que nacemos para sufrir una determinada enfermedad, lo cual nos debería servir para intervenir profilácticamente con el fin de librarnos de los factores ambientales que, junto con la carga genética, van a condenarnos a ser pacientes crónicos o padecer una discapacidad o una muerte prematura.

Es obvio que nadie puede predecir que un día soleado, paseando por la calle, te caiga una teja en la cabeza y te rompa el cráneo; pero sí es previsible que, si la *velocidad* recomendada es 120, circules a 180, con el consecuente riesgo de accidente; o si eres hipertenso e hipercolesterolémico no te prives de sal y grasa para evitar un infarto de miocardio o un ictus. Tema más complejo es el de las adicciones, toxicomanías y abusos dietéticos. Razonable parece que si tu madre y tu abuela han padecido cáncer de mama -y eres mujer- hagas prevención de un posible cáncer de mama; o si hay antecedentes de cáncer de colon en parientes de primera y segunda generación hagas profilaxis de problemas intestinales; o si tienes abundantes casos de diabetes en la familia no descuides el exceso de hidratos de carbono en la dieta.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo heterogéneo de trastornos que comparten un origen común: la alteración del sistema cardiovascular. Aunque factores ambientales como la dieta, el sedentarismo y el tabaquismo juegan un papel fundamental, el componente genético también desempeña un papel crucial en su desarrollo.

Nuestros genes, la unidad básica de la herencia, contienen las instrucciones para que nuestro cuerpo funcione. Algunas variaciones genéticas pueden aumentar el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, como las ECV. Estas variaciones pueden afectar la forma en que el cuerpo procesa el colesterol, regula la presión arterial o utiliza la glucosa.

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en los genes que codifican para el receptor de LDL (lipoproteínas de baja densidad). Esto lleva a niveles extremadamente altos de colesterol en sangre.

Existen otras variantes genéticas que pueden contribuir a niveles elevados de colesterol. Numerosos genes influyen en la presión arterial, incluyendo aquellos que codifican para proteínas involucradas en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y en el transporte de iones. La predisposición genética a la hipertensión puede manifestarse solo en presencia de ciertos factores ambientales, como una dieta alta en sal.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmunológico ataca las células productoras de insulina en el páncreas. Se cree que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen a su desarrollo. La diabetes tipo 2 es una enfermedad compleja en la que la resistencia a la insulina y la deficiencia de insulina desempeñan un papel importante. Se han identificado numerosos genes asociados con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.

El conocimiento del componente genético de las ECV tiene importantes implicaciones clínicas: (i) Las pruebas genéticas pueden ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar estas enfermedades, permitiendo una intervención temprana. (ii) El tratamiento se puede personalizar en función del perfil genético del paciente. (iii) La identificación de los factores de riesgo genéticos puede ayudar a diseñar estrategias de prevención más efectivas.

Aunque la genética no es el único factor determinante, el conocimiento de nuestras predisposiciones genéticas puede ayudarnos a tomar decisiones más informadas sobre nuestro estilo de vida y a adoptar medidas preventivas adecuadas.

El cáncer, en esencia, es una enfermedad genética. Esto significa que se origina por cambios (mutaciones) en el ADN de nuestras células. Estas mutaciones alteran los genes que controlan el crecimiento y la división celular, haciendo que las células se multipliquen de forma descontrolada y formen tumores. Algunas personas nacen con mutaciones en ciertos genes que aumentan su riesgo de desarrollar cáncer. Estas mutaciones se transmiten de padres a hijos. La mayoría de las mutaciones que causan cáncer se adquieren a lo largo de la vida debido a factores ambientales como la exposición a sustancias químicas, radiación o ciertos virus. Los oncogenes son genes que, cuando están mutados, promueven el crecimiento celular descontrolado. Los genes supresores de tumores son genes que normalmente frenan el crecimiento celular. Cuando están mutados, pierden su función y permiten que las células cancerosas se multipliquen. Los genes de reparación del ADN son genes que reparan los daños en el ADN. Cuando están mutados, las células acumulan más mutaciones y tienen un mayor riesgo de convertirse en cancerosas. Aunque los genes juegan un papel importante, el desarrollo del cáncer también está influenciado por otros factores: (i) Edad: El riesgo de cáncer aumenta con la edad, ya que se acumulan más mutaciones a lo largo del tiempo. (ii) Estilo de vida: Factores como el tabaquismo, la dieta, la obesidad y la falta de ejercicio pueden aumentar el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer. (iii) Exposición a sustancias químicas y radiación: La exposición a sustancias cancerígenas puede dañar el ADN y aumentar el riesgo de cáncer. (iv) Virus: Algunos virus, como el virus del papiloma humano (VPH), pueden causar cáncer al integrar su material genético en el ADN de las células humanas.

Tener una predisposición genética al cáncer significa que tienes un mayor riesgo de desarrollar cierto tipo de cáncer en comparación con la población general. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mayoría de las personas con una predisposición genética no desarrollarán cáncer. Si tienes una predisposición genética al cáncer, puedes tomar medidas para reducir tu riesgo: (i) Vigilancia médica regular: Realizar chequeos médicos frecuentes puede ayudar a detectar el cáncer en una etapa temprana, cuando es más fácil de tratar. (ii) Cambios en el estilo de vida: Adoptar un estilo de vida saludable, como dejar de fumar, mantener una dieta equilibrada y realizar actividad física regular, puede reducir el riesgo de cáncer. (iii) Prevención: En algunos casos, pueden recomendarse medidas preventivas, como la cirugía profiláctica o la toma de medicamentos. Comprender el componente genético del cáncer es fundamental para desarrollar nuevas estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.

El cerebro, como cualquier otro órgano, está profundamente influenciado por nuestra genética. Muchas enfermedades que afectan al cerebro, desde trastornos neurodegenerativos hasta trastornos mentales, tienen un componente genético significativo. Alteraciones en la secuencia del ADN

(mutaciones) pueden causar que las proteínas esenciales para el funcionamiento cerebral no se produzcan correctamente o que se produzcan en cantidades insuficientes. Variaciones genéticas comunes (polimorfismos) pueden aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades cerebrales, interactuando con factores ambientales. Modificaciones químicas del ADN que afectan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN (epigenética) también pueden influir en el desarrollo de enfermedades cerebrales. Ejemplos de enfermedades con componente genético son: (i) Enfermedades neurodegenerativas: Se han identificado varios genes asociados con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer, aunque la mayoría de los casos son esporádicos y multifactoriales. Las mutaciones en algunos genes, como el LRRK2 y la α -sinucleína, aumentan el riesgo de desarrollar Parkinson. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) puede ser tanto familiar (causada por mutaciones genéticas) como esporádica. (ii) Trastornos mentales: La esquizofrenia se considera una enfermedad compleja con una fuerte influencia genética, aunque se desconoce el mecanismo exacto. El trastorno bipolar, al igual que la esquizofrenia, tiene un componente genético significativo, aunque la herencia es compleja. Se han identificado numerosos genes asociados con el autismo, lo que sugiere una base genética heterogénea.

Existen multitud de factores que influyen en la expresión de los genes: (i) Factores ambientales: La interacción entre los genes y el ambiente es fundamental en el desarrollo de muchas enfermedades cerebrales. Factores como la dieta, el estrés, las infecciones y las toxinas pueden influir en la expresión de los genes y aumentar el riesgo de enfermedad. (ii) Epigenética: Factores ambientales pueden modificar la epigenética, alterando la expresión de los genes sin cambiar la secuencia del ADN.

El conocimiento del componente genético de las enfermedades cerebrales tiene importantes implicaciones clínicas: (i) Diagnóstico: Las pruebas genéticas pueden ayudar a confirmar el diagnóstico en algunas enfermedades y a identificar a las personas con mayor riesgo. (ii) Tratamiento: El desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos y terapias génicas se basa en una comprensión profunda de la base genética de las enfermedades. (iii) Prevención: La identificación de los factores de riesgo genéticos puede permitir el desarrollo de estrategias de prevención personalizadas.

Estos ejemplos ilustran cómo el progreso científico nos ayuda a entender el riesgo potencial que cada uno de nosotros puede tener para padecer una enfermedad y las posibilidades reales de protegernos frente al riesgo. El utilizar estos medios o no es un acto de libertad individual y/o disponibilidad de recursos, tanto individuales como nacionales -dependiendo del desarrollo de cada país.

Dentro del contexto de libertad individual está el exponernos a riesgos innecesarios: beber en exceso y salir a la carretera o arruinar la vida a nivel personal o familiar; drogarnos por moda, capricho o placer; someternos a actividades de riesgo por desafío al azar; comer sin límite; copular con cualquiera en cualquier cueva insalubre; esparcir excrementos y residuos tóxicos por tierra, mar y aire; ejercer la violencia física y mental fuera de control; y muchos otros etcéteras que podríamos colgar a todo lo precedente.

Ante este panorama, todos los que usan la libertad individual para dañar, destruir, perjudicar, y atentar contra la salud propia y ajena, no debieran extrañarse de que haya gente que no quiere pagar el coste de sus aberraciones conductuales en nombre de la libertad y de una solidaridad que los infractores no practican.

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

La Inteligencia Artificial conquista el Premio Nobel de Química 2024

El Nobel de Química es para los desarrolladores de AlphaFold, una herramienta de inteligencia artificial que predice las estructuras de las proteínas. El premio de este año reconoce las herramientas computacionales que han transformado la biología y tienen el potencial de revolucionar el descubrimiento de fármacos. Por primera vez, y probablemente no será la última, un avance científico posible gracias a la inteligencia artificial (IA) ha sido reconocido con un premio Nobel. El Nobel de Química de 2024 fue otorgado a **John Jumper** y **Demis Hassabis**, de Google DeepMind en Londres, por desarrollar una herramienta de IA revolucionaria para predecir las estructuras de las proteínas llamada AlphaFold, y a David Baker, de la Universidad de Washington en Seattle, por su trabajo en el diseño computacional de proteínas, que se ha visto reforzado por la IA en los últimos años.

“Espero que cuando echemos la vista atrás a AlphaFold, sea la primera prueba del increíble potencial de la IA para acelerar el descubrimiento científico”, dijo Hassabis en una rueda de prensa en DeepMind el 9 de octubre. El impacto de AlphaFold, que se dio a conocer hace apenas unos años, ha sido nada menos que transformador. La herramienta ha puesto a disposición de los investigadores estructuras proteínicas (a menudo, pero no siempre, muy precisas) con solo pulsar un botón, y ha permitido experimentos que eran inimaginables hace una década. “Es una gran revolución”, dice Christine Orengo, bióloga computacional del *University College* de Londres, cuyo laboratorio ha utilizado las estructuras predichas por AlphaFold para descubrir nuevas proteínas.

“Durante mucho tiempo ha sido un sueño aprender a predecir la estructura tridimensional de las proteínas a partir de conocer sus secuencias de aminoácidos. Durante varias décadas, esto se consideró imposible”, dijo el presidente del comité Nobel, Heiner Linke, que investiga nanociencia en la Universidad de Lund en Suecia, durante el anuncio del premio. Los galardonados de este año “han descifrado el código”, añadió. Los tres ganadores comparten un premio de 11 millones de coronas suecas (1 millón de dólares estadounidenses).

DeepMind estrenó AlphaFold en 2018, cuando ganó un concurso bienal de predicción de la estructura de las proteínas llamado Evaluación crítica de la predicción de la estructura de las proteínas (CASP). Pero fue la segunda iteración de la red neuronal de aprendizaje profundo, revelada a fines de 2020, la que realmente sacudió las ciencias de la vida. Muchas de las predicciones de AlphaFold2 en CASP fueron tan precisas que eran indistinguibles de las estructuras de proteínas resueltas experimentalmente.

Hassabis, cofundador y director ejecutivo de DeepMind, y Jumper, jefe del equipo AlphaFold, lideraron el desarrollo de AlphaFold. Para predecir las estructuras de las proteínas, la red neuronal incorpora datos de bibliotecas de cientos de miles de estructuras y millones de secuencias de proteínas relacionadas, que contienen información sobre sus formas.

En particular, el éxito de AlphaFold se debe en gran parte al *Protein Data Bank*, un repositorio de acceso gratuito de más de 200 000 estructuras de proteínas determinadas mediante métodos que incluyen cristalografía de rayos X y criomicroscopía electrónica.

En 2021, DeepMind puso a disposición de forma gratuita el código subyacente de AlphaFold, junto con los datos necesarios para entrenar el modelo. Una base de datos AlphaFold, creada con el Instituto Europeo de Bioinformática del Laboratorio Europeo de Biología Molecular en Hinxton, Reino Unido, contiene ahora las estructuras de casi todas las proteínas de todos los organismos representados en las bases de datos genéticas, unas 214 millones de predicciones en total. Este año, la empresa presentó una tercera versión de AlphaFold, que puede modelar otras moléculas que interactúan con las proteínas, como los fármacos.

La revolución que Jumper, Hassabis y sus colegas desencadenaron todavía está en sus inicios, y es posible que no se conozca el impacto total de AlphaFold en la ciencia hasta dentro de varios años. La herramienta ya está ayudando a los científicos a obtener nuevos conocimientos.

Un equipo pionero utilizó la herramienta, junto con datos experimentales, para mapear el complejo de poros nucleares, una de las máquinas más grandes de nuestras células que transporta moléculas dentro y fuera del núcleo. El año pasado, dos equipos exploraron toda la base de datos de AlphaFold para descubrir los rincones más oscuros del universo de las proteínas, identificando nuevas familias de proteínas y pliegues y conexiones sorprendentes en la maquinaria de la vida.

Muchos investigadores esperan que AlphaFold y otras herramientas de inteligencia artificial que ha inspirado transformen la medicina, pero aún no está claro cómo, o si, AlphaFold agilizará el costoso y complejo proceso de desarrollo de medicamentos seguros. Los científicos que están sentando las bases para nuevas vacunas están descubriendo que AlphaFold es increíblemente útil y, en algunos casos, revolucionario. Pero AlphaFold es un complemento a los estudios experimentales y otros enfoques para mapear y ajustar la estructura de las proteínas virales para su uso en vacunas.

Para la mayoría de los investigadores, una estructura predicha es el comienzo de un estudio, no el final, dice Jan Kosinski, modelador estructural del Laboratorio Europeo de Biología Molecular en Hamburgo, Alemania. “Al principio, existía el temor de que reemplazara a la biología estructural, que la gente perdiera sus trabajos, etc. En realidad, ha sucedido todo lo contrario”, agrega.

David Jones, un bioinformático del *University College* de Londres que colaboró con DeepMind en la primera versión de AlphaFold a partir de 2016, dice que uno de los mayores impactos de la herramienta ha sido un cambio en la mentalidad de los biólogos, la gente se dio cuenta de que "las computadoras son cosas que pueden producir hipótesis útiles que se pueden probar en el laboratorio".

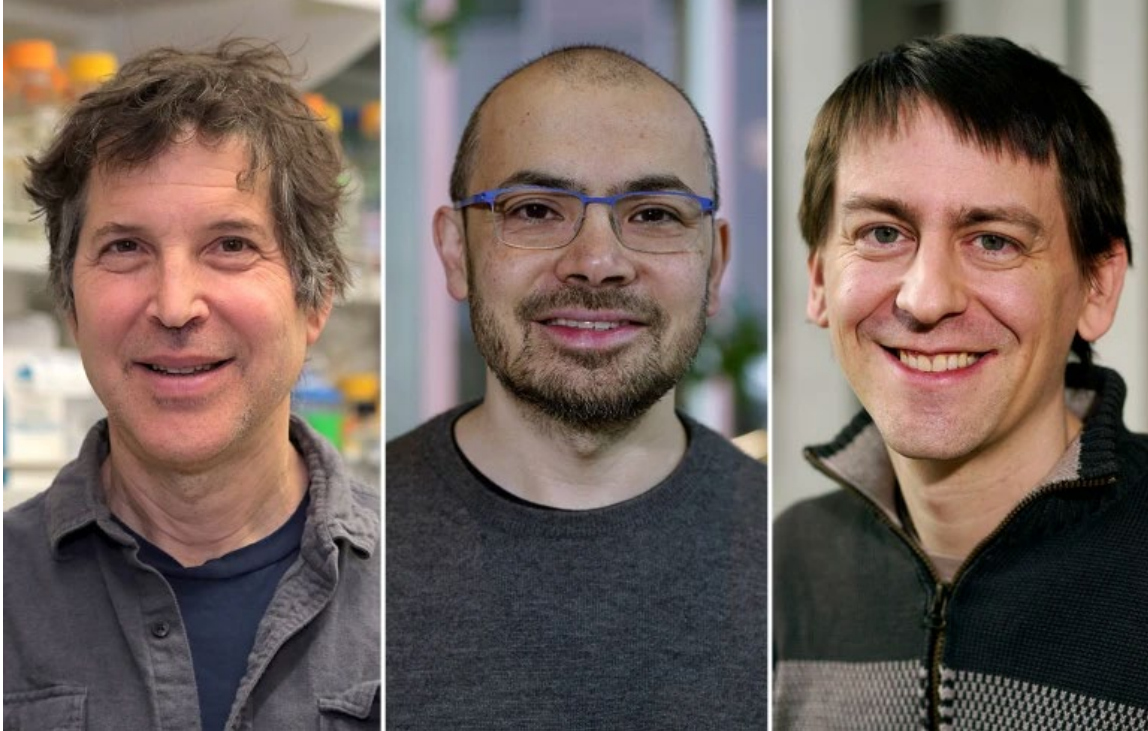
Unas dos décadas antes de que DeepMind comenzara a trabajar en AlphaFold, el biofísico computacional David Baker y sus colegas desarrollaron una herramienta de software llamada Rosetta que modelaba las estructuras de las proteínas utilizando principios físicos. La herramienta compara pequeños fragmentos de varias estructuras y secuencias de proteínas existentes para identificar una secuencia de proteínas que se puede plegar en una forma particular. Inicialmente, Rosetta se aplicó para predecir las estructuras de las proteínas; ha estado entre las principales propuestas en numerosos CASP, antes del dominio de AlphaFold. Pero Baker pronto se dio cuenta de que el modelo podía invertirse para diseñar proteínas completamente nuevas. La herramienta tuvo un éxito temprano en el diseño de proteínas, incluidos nuevos tipos de enzimas, proteínas que pueden unirse firmemente a otras moléculas y nanopartículas proteicas autoensamblables que se asemejan a los virus (una de ellas sirvió como base para una vacuna aprobada contra la COVID-19).

Cuando se anunció AlphaFold, Baker y su equipo, incluido el químico computacional Minkyung Baek, ahora en la Universidad Nacional de Seúl, se propusieron comprender el software y aplicar algunos de sus trucos a una versión anterior de Rosetta basada en IA. La primera versión de la red RoseTTAFold resultante funcionó casi tan bien como AlphaFold. Desde 2021, sus desarrolladores y otros científicos han mejorado continuamente ambas redes para abordar nuevos desafíos, como predecir la estructura de complejos de varias proteínas interactuantes distintas.

El equipo de Baker ha sido especialmente prolífico en la aplicación del aprendizaje automático a la razón de ser de su laboratorio: crear nuevas proteínas nunca antes vistas en la naturaleza. Una herramienta desarrollada recientemente por el equipo de Baker que combina RoseTTAFold con redes neuronales de difusión generadoras de imágenes ha llevado a un cambio radical en la capacidad de los investigadores para diseñar proteínas.

“Estas herramientas han sido un gran acelerador y democratizador”, dice Sergey Ovchinnikov, un biólogo evolutivo del Instituto Tecnológico de Massachusetts en Cambridge, que hizo su doctorado en el laboratorio de Baker. Antes, Rosetta necesitaba semanas de funcionamiento en cientos de procesadores para llegar a un diseño de proteína, una tarea que las herramientas basadas en IA más nuevas pueden lograr en segundos. "Ahora todo el mundo puede diseñar proteínas", dice.

Martin Steinegger, un biólogo computacional de la Universidad Nacional de Seúl, compara el impacto de AlphaFold, RoseTTAFold y otras herramientas de IA biológica con el de las misiones Apollo a la Luna, porque muestran lo que la ingeniería puede lograr.



David Baker, Demis Hassabis y John Jumper (de izquierda a derecha) ganaron el Nobel de Química por desarrollar herramientas computacionales que pueden predecir y diseñar estructuras de proteínas. Crédito: Fundación BBVA

Ewen Callaway. *Nature* 634, 525-526 (2024) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03214-7>

El mundo de la Biomedicina se muestra prudente respecto al uso de la Inteligencia Artificial

Aunque muchos investigadores biomédicos han incursionado en el uso de la inteligencia artificial (IA) para generar texto e imágenes, se están absteniendo en gran medida por cuestiones de precisión y ética, según una encuesta realizada por la firma de investigación sin fines de lucro Ithaka S+R publicada el 17 de octubre. La encuesta a 770 científicos biomédicos de todo el mundo muestra que más del 60% había probado herramientas como ChatGPT para tareas que incluyen redacción, edición, generación de hipótesis y síntesis de literatura científica. Pero la mayoría eran usuarios poco frecuentes: solo el 24% de los encuestados dijo que usa IA generativa "a veces" o "regularmente". Más de la mitad dijo que estarían interesados en adoptar herramientas de IA específicamente para la investigación biomédica, y muchos agradecerían la orientación de los financiadores, editores y universidades sobre mejores prácticas.

Casamiento de Óvulos y Espermatozoides

Tres proteínas del espermatozoide trabajan juntas como casamenteras para permitir la fertilización en vertebrados. Una herramienta de inteligencia artificial galardonada con uno de los premios Nobel de este año ha revelado detalles íntimos del encuentro molecular entre el espermatozoide y el óvulo. El programa AlphaFold, que predice las estructuras de las proteínas, identificó un trío de proteínas que se unen para funcionar como casamenteras entre los gametos. Sin ellas, la reproducción sexual podría llegar a un callejón sin salida en una amplia gama de animales, desde peces hasta mamíferos.

El hallazgo, publicado el 17 de octubre en *Cell*, contradice una idea anterior de que sólo dos proteínas -una en el óvulo y otra en el espermatozoide- son suficientes para asegurar la fertilización, dice **Enrica Bianchi**, bióloga reproductiva de la Universidad de Roma Tor Vergata.

A pesar de su papel crucial en la reproducción, el proceso por el cual se produce la fusión del óvulo y el espermatozoide en los vertebrados es un misterio molecular que ha resultado difícil de descifrar. La unión de las dos células involucra proteínas que residen en membranas grasosas, lo que las hace difíciles de estudiar utilizando métodos bioquímicos estándar. Las interacciones entre estas proteínas son a menudo débiles y fugaces, y es difícil recolectar suficientes óvulos y espermatozoides viables de algunos de los animales de laboratorio favoritos de los investigadores, incluidos los ratones, para realizar experimentos extensos.

Como resultado, los primeros estudios de biología reproductiva a menudo se centraron en los invertebrados marinos que liberan grandes cantidades de óvulos y espermatozoides en el agua. Para superar el problema de suministro, **Andrea Pauli**, bióloga molecular del Instituto de Investigación de Patología Molecular en Viena, y sus colegas comenzaron su trabajo en el pez cebra, un vertebrado que también libera sus óvulos y espermatozoides en el agua. Para evitar las dificultades de trabajar con proteínas de membrana en el laboratorio, el equipo utilizó AlphaFold para predecir las interacciones entre proteínas. Dos de los desarrolladores de AlphaFold recibieron una parte del Premio Nobel de Química 2024 el 9 de octubre.

AlphaFold predijo que tres proteínas de espermatozoide se unen para formar un complejo. Ya se sabía que dos de estas proteínas eran importantes para la fertilidad. En el laboratorio, Pauli y sus colegas confirmaron que la tercera proteína también es crucial para la fertilidad tanto en el pez cebra como en los ratones, y que las tres proteínas interactúan entre sí en el pez cebra y en el espermatozoide humano.

El equipo también descubrió que, en el pez cebra, el trío crea un sitio de unión para una proteína del óvulo llamada Bouncer, lo que proporciona un mecanismo por el cual las dos células pueden reconocerse entre sí. Los hallazgos podrían algún día proporcionar una forma de examinar a las personas que luchan contra la infertilidad, para averiguar si los problemas con este complejo podrían ser la causa.



Deneke VE et al. A conserved fertilization complex bridges sperm and egg in vertebrates. *Cell* 187, 1–13, December 12, 2024.

Ledford H. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03319-z>.

La dinámica de la dopamina es prescindible para el movimiento, pero promueve 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 y colegas** demostraron que la liberación de dopamina inducida por el potencial de acción es prescindible para la iniciación del movimiento, pero favorece la conducta orientada a la recompensa. Generaron ratones con una deficiencia específica de la proteína organizadora del sitio de liberación RIM en las neuronas dopaminérgicas 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 gravemente afectada, pero la dopamina basal persistió y respaldó plenamente el movimiento espontáneo. Por el contrario, la depleción de dopamina mediada por reserpina o el bloqueo de los receptores de dopamina interrumpieron la iniciación del movimiento. El precursor de la dopamina L-DOPA revirtió la bradicinesia inducida por reserpina sin restablecer 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 con deficiencia específica de la proteína organizadora del sitio de liberación RIM en las neuronas dopaminérgicas. En las tareas de preferencia de lugar condicionada y discriminación de dos olores, los ratones aprendieron eficazmente 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 del rendimiento se redujo. Durante la asociación probabilística señal-recompensa, la dinámica de la dopamina y las respuestas condicionadas evaluadas mediante lamidos anticipatorios 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 de subsegundos en el 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* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08038-z>

Interacciones mediadas por dopamina entre la dinámica de la memoria a corto y largo plazo

En entornos dinámicos, los animales toman decisiones conductuales basándose en las valencias innatas de las señales sensoriales y la información aprendida sobre estas señales en múltiples escalas de tiempo. Sin embargo, sigue sin estar claro cómo la valencia innata de un estímulo sensorial afecta la adquisición de la información de valencia aprendida y la dinámica de la memoria posterior. **Cheng Huang, Junjie Luo, Seung Je Woo, Lucas A. Roitman y colegas** demuestran que, en el cerebro de la *Drosophila*, las unidades de memoria a corto y largo plazo interconectadas del cuerpo en forma de hongo regulan conjuntamente la memoria a través de señales de dopamina que codifican valencias sensoriales innatas y aprendidas. Al realizar estudios de imágenes de voltaje *in vivo* con lapso de tiempo de la activación neuronal en más de 500 moscas sometidas a condicionamiento asociativo olfativo, descubrieron que las neuronas dopaminérgicas laterales posteriores 1 protocerebrales (PPL1-DAN) codifican de manera heterogénea y bidireccional las valencias innatas y aprendidas de las señales de castigo, recompensa y olor. Durante el aprendizaje, estas señales de valencia regulan el almacenamiento y la extinción de la memoria en las neuronas de salida del cuerpo en forma de hongo (MBON). Durante los episodios iniciales de condicionamiento, las neuronas PPL1- γ 1pedc y PPL1- γ 2 α 1 controlan la formación de la memoria a corto plazo, lo que debilita la retroalimentación inhibitoria de MBON- γ 1pedc- α/β a PPL1- α 2 α 2 y PPL1- α 3. Durante el condicionamiento posterior, esta retroalimentación disminuida permite que estos dos PPL1-DAN codifiquen la valencia neta innata más la aprendida de la señal olfativa condicionada, que regula la formación de la memoria a largo plazo. Un modelo computacional limitado por el conectoma de la mosca explica cómo las señales de dopamina median las interacciones del circuito entre los rastros de la memoria a corto y largo plazo, lo que produce predicciones que los experimentos confirmaron. En general, el cuerpo en forma de hongo logra un aprendizaje flexible a través de la integración de las valencias innatas y aprendidas en unidades de aprendizaje paralelas que comparten interconexiones de retroalimentación. Este mecanismo fisiológico-anatómico híbrido puede ser un medio general por el cual la dopamina regula la dinámica de la memoria en otras especies y estructuras cerebrales, incluidos los ganglios basales de los vertebrados.

Huang, C., Luo, J., Woo, S.J. et al. Dopamine-mediated interactions between short- and long-term memory dynamics. *Nature* 634, 1141–1149 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07819-w>

Los insecticidas dañan a las aves

Los neonicotinoides son la clase de insecticidas más utilizada y matan eficazmente a las plagas de insectos alterando sus sistemas nerviosos centrales. Identificados como una de las muchas causas probables de la disminución de los insectos nativos, se creía que los neonicotinoides tenían un riesgo bajo para los organismos no objetivo, como los vertebrados. Sin embargo, persisten en el medio ambiente y pueden acumularse en las redes alimentarias. **Molenaar et al.** realizaron un metaanálisis de estudios que evaluaban los efectos de los neonicotinoides en las aves. Encontraron efectos negativos generales en el rendimiento conductual, la reproducción y la salud de las aves, con tamaños de efecto similares en diferentes neonicotinoides. Por lo tanto, las prohibiciones de estos productos químicos ayudarán a las aves, pero es probable que los neonicotinoides y sus metabolitos sigan teniendo efectos durante años después de que entren en vigor las prohibiciones.

Ecol. Lett. (2024) 10.1111/ele.14534

Las células linfoides innatas del grupo 2 promueven el desarrollo de sinapsis inhibitorias y el comportamiento social

Además de brindar protección contra patógenos invasores, las células inmunes innatas contribuyen a la homeostasis tisular. **Barron et al.** descubrieron que las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) eran necesarias para la formación de sinapsis inhibitorias en el cerebro del ratón. Durante un período de formación de sinapsis postnatal, las ILC2 que se localizaban en las meninges producían la citocina interleucina-13 (IL-13). Los ratones que carecían de señalización de ILC2 o IL-13 formaban menos sinapsis inhibitorias en la corteza cerebral durante el desarrollo postnatal y exhibían una disminución del comportamiento social en la edad adulta. Por lo tanto, la IL-13 producida por las ILC2 podría actuar directamente sobre las neuronas e influir en el desarrollo neurológico.

El sistema inmunitario innato controla y promueve el desarrollo sano de los órganos, incluido el del cerebro. La disfunción inmunitaria en los primeros años de vida está implicada en trastornos psiquiátricos y del desarrollo neurológico. En los primeros años de vida, las células inmunitarias innatas, como los macrófagos y las células linfoides innatas (ILC), dominan las respuestas. Por lo tanto, las ILC son particularmente relevantes para los procesos que ocurren antes de la maduración de las células inmunitarias adaptativas, como las células T y B. Las células ILC del grupo 2 (ILC2) son un subconjunto de células ILC que median las respuestas inmunitarias alérgicas, pero también están cada vez más implicadas en el desarrollo, la remodelación y la homeostasis de los tejidos. Las ILC2 producen varias citocinas que median estas respuestas de remodelación, incluida la interleucina-13 (IL-13), que envía señales a través de un receptor heterodimérico codificado por los genes *Il4ra* e *Il13ra1*. Aunque el impacto de las citocinas en las células inmunitarias se ha estudiado ampliamente, se sabe menos sobre cómo regulan las células residentes en los tejidos, incluidas las neuronas.

Las neuronas del cerebro en desarrollo remodelan billones de conexiones sinápticas para establecer los circuitos neuronales maduros que son fundamentales para la función cerebral. Hay dos tipos principales de sinapsis en el cerebro. Las sinapsis excitatorias codifican información y establecen conexiones de largo alcance en todo el sistema nervioso central, enviando señales a través del neurotransmisor glutamato. Por el contrario, las sinapsis inhibitorias están formadas por interneuronas que actúan localmente para ajustar la excitabilidad del circuito neuronal y mejorar la fidelidad de los datos, actuando principalmente a través del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA). Definir cómo la inmunidad innata afecta el desarrollo de estos tipos de sinapsis puede brindar información sobre cómo la señalización inmunitaria influye en la función cerebral.

La citocina IL-33, un regulador de las respuestas inmunitarias alérgicas de tipo 2, regula directa e indirectamente las sinapsis excitatorias del cerebro. Los linfocitos innatos superan en número a los linfocitos adaptativos e incluyen una gran población de ILC2. A partir de la citometría de flujo de células del cerebro de ratones que informan niveles endógenos de citocinas, se descubrió que las ILC2 producían una ola de citocinas de tipo 2 entre los días 5 y 22 posnatales, que incluían IL-13 e IL-5. Por el contrario, las células T CD4 adaptativas expresaban un mínimo de IL-13 e IL-5 durante esta ventana de desarrollo. Para determinar el impacto de las ILC2 en el desarrollo cerebral, se eliminó de forma constitutiva y selectiva las ILC2 mediante la expresión de la toxina de la difteria en células que expresaban *Il5* (ratones Δ ILC2). Utilizando inmunotinción de proteínas y electrofisiología de cortes,

se observó una disminución de las sinapsis inhibitorias en las cortezas somatosensorial y prefrontal de ratones Δ ILC2 en P15 pero no en la edad adulta. Por el contrario, los ratones que recibieron ILC2 de donantes administrados intracerebroventricularmente tenían más sinapsis inhibitorias en comparación con los compañeros de camada inyectados con vehículo. El receptor IL-4/13 $IL4ra$ se expresó tanto en la microglía como en las neuronas de la corteza en desarrollo. La eliminación de $IL4ra$ globalmente o específicamente en las interneuronas inhibitorias pero no en la microglía fenocopió los déficits de sinapsis inhibitorias observados en ratones Δ ILC2. Por el contrario, la inyección local de IL-13 recombinante fue suficiente para aumentar las sinapsis inhibitorias. A lo largo de las perturbaciones descritas anteriormente, las sinapsis excitatorias no cambiaron. La secuenciación de ARN de núcleo único de neuronas inhibitorias corticales después de la inyección de IL-13 reveló cambios en los genes vinculados al desarrollo neuronal y la señalización neuronal en varios subconjuntos de interneuronas, pero no inducción de marcadores canónicos de activación inmunitaria de tipo 2. Los ratones Δ ILC2, así como los ratones que carecían de $IL4ra$ en las interneuronas, tuvieron una interacción social deteriorada en la prueba de preferencia social de tres cámaras, sin déficits en la memoria o la cognición.

Este estudio identifica un papel para las ILC2 en la promoción de la formación de sinapsis inhibitorias, estableciendo así a estas células como importantes reguladores del desarrollo cerebral. Este hallazgo de que la IL-13 envía señales directamente a las interneuronas durante el desarrollo sugiere un mecanismo potencial a través del cual las señales inmunes en la vida temprana pueden conducir a impactos duraderos en la función y el comportamiento cerebrales. Estos datos son consistentes con un cuerpo emergente de literatura que muestra que las citocinas pueden enviar señales directamente a las neuronas, actuando así como neuromoduladores sensibles al entorno inmunológico durante períodos críticos del desarrollo cerebral.

Jerika J. Barron et al. Group 2 innate lymphoid cells promote inhibitory synapse development and social behavior. Science, Vol 386, Issue 6721. DOI: 10.1126/science.adi1025

La proximidad del apareamiento ciega la percepción de amenazas

El compromiso romántico puede sesgar la percepción sensorial. Esta "ceguera amorosa" refleja un principio de comportamiento común en todos los organismos: favorecer la búsqueda de una recompensa codiciada por los riesgos potenciales. En el caso del cortejo animal, estos sesgos sensoriales pueden favorecer el éxito reproductivo, pero también pueden exponer a los individuos a peligros, como la depredación. Sin embargo, se desconoce cómo las redes neuronales equilibran el equilibrio entre riesgo y recompensa. **Laurie Cazalé-Debat, Lisa Scheunemann, Megan Day y colegas** descubrieron un mecanismo de filtrado controlado por dopamina en los machos de *Drosophila* que reduce la percepción de amenazas a medida que avanza el cortejo. Demostraron que, durante las primeras etapas del cortejo, las neuronas visuales activadas por amenazas inhiben los nodos centrales de cortejo a través de neuronas serotoninérgicas específicas. Esta inhibición serotoninérgica impulsa a las moscas a interrumpir el cortejo cuando ven un peligro inminente. Sin embargo, a medida que las moscas avanzan en el proceso de cortejo, el sistema de filtrado dopaminérgico reduce las respuestas visuales a las amenazas, lo que cambia el equilibrio de la supervivencia al apareamiento. Al registrar la actividad neuronal de los machos a medida que se acercan al apareamiento, los autores demostraron que el progreso en el cortejo se registra a medida que aumentan los niveles de actividad dopaminérgica. Esta señalización de dopamina inhibe la vía de detección de amenazas visuales a través de los receptores Dop2R, lo que permite a las moscas macho centrarse en el cortejo cuando están cerca de la cópula. Por lo tanto, la señalización de dopamina sesga la percepción sensorial basada en la proximidad percibida del objetivo, para priorizar entre comportamientos en competencia.

Cazalé-Debat, L., Scheunemann, L., Day, M. et al. Mating proximity blinds threat perception. Nature 634, 635–643 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07890-3>

El gusto de los mosquitos por sus víctimas

El sistema gustativo controla muchas conductas de los insectos, pero se sabe poco sobre cómo se codifican los estímulos gustativos en los mosquitos o cómo regulan conductas críticas. **Lisa S. Baik y colegas** del Departamento de Biología Molecular, Celular y del Desarrollo, de la Universidad de Yale, en New Haven, Connecticut, examinaron cómo los mosquitos *Aedes albopictus* (un vector de enfermedades altamente invasivo) codifican los estímulos gustativos y cómo estas señales influyen en la picadura, la alimentación y la puesta de huevos. Descubrieron que las neuronas del labelo, el principal órgano gustativo de la cabeza, codifican de manera diferencial una amplia variedad de señales humanas y de otros tipos. Identificaron tres clases funcionales de sensilas gustativas con una amplia capacidad de codificación. Además de las respuestas excitatorias, identificaron respuestas inhibitorias predominantes, que predicen la conducta de picadura. Ciertos compuestos amargos suprimen las respuestas fisiológicas y conductuales al azúcar, lo que sugiere su uso como potentes señales de parada contra las señales apetitivas. Las señales complejas, que incluyen el sudor humano, el néctar y el agua del lugar de puesta de huevos, provocan perfiles de respuesta distintos del repertorio neuronal. Identificaron estimulantes gustativos clave en la piel humana y en el sudor que promueven sinérgicamente las conductas de picadura. El perfil transcriptómico identifica los receptores del gusto que podrían ser objeto de estudio para alterar conductas. Este estudio arroja luz sobre características clave del sistema del gusto que sugieren nuevas formas de manipular la función quimiosensorial y controlar a los mosquitos vectores.

Baik, L.S., Talross, G.J.S., Gray, S. et al. Mosquito taste responses to human and floral cues guide biting and feeding. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08047-y>

La plasticidad sináptica mediada por NPY en la amígdala prioriza la alimentación durante la inanición

El control eficiente de la conducta alimentaria requiere el ajuste coordinado de complejos neurocircuitos motivacionales y afectivos. Los neuropéptidos de las neuronas hipotalámicas que detectan la energía son potentes moduladores de la alimentación, pero no está claro cómo estas señales endógenas dan forma a los circuitos relevantes. **Stephan Dodt, Noah V. Widdershooven, Marie-Luise Dreisow y colegas** examinaron cómo el neuropéptido orexigénico Y (NPY) adapta las entradas GABAérgicas al núcleo del lecho de la estría terminal (BNST). Observaron que el ayuno aumenta la conectividad sináptica entre las neuronas que expresan el péptido relacionado con el agouti (AgRP) y las neuronas BNST, un circuito que promueve la alimentación. Por el contrario, se reduce la entrada GABAérgica de la amígdala central (CeA), un circuito amigdalino extendido que disminuye la alimentación. La activación de las neuronas AgRP que expresan NPY evoca estas adaptaciones sinápticas, que están ausentes en los ratones deficientes en NPY. Además, el ayuno disminuye la capacidad de las proyecciones de CeA en el BNST para suprimir la ingesta de alimentos, y los ratones deficientes en NPY no logran disminuir la ansiedad para promover la alimentación. Por lo tanto, las neuronas AgRP impulsan la plasticidad sináptica específica de la entrada, lo que permite un cambio selectivo en la señalización del hambre y la ansiedad durante la inanición a través del NPY.

Dodt, S., Widdershooven, N.V., Dreisow, M.L. et al. NPY-mediated synaptic plasticity in the extended amygdala prioritizes feeding during starvation. Nat Commun 15, 5439 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49766-0>

El cambio de fase del perfil circadiano de glucocorticoides induce un comportamiento alimentario desordenado al desregular la expresión génica de neuropéptidos hipotalámicos: Importante en el trabajo por turnos y en los viajes transoceánicos

Mitsuhiro Yoshimura, Benjamin P. Flynn, Yvonne M. Kershaw, Zidong Zhao, Yoichi Ueta, Stafford L. Lightman y Becky L. Conway-Campbell demuestran, en roedores, cómo el ritmo del comportamiento alimentario se desordena cuando los ritmos circulantes de glucocorticoides se disocian de las señales de iluminación; un fenómeno que se asocia más comúnmente con el trabajo por turnos y el "jetlag" de los viajes transmeridianos. A las ratas adrenalectomizadas se les infunden patrones fisiológicos de corticosterona modelados sobre el perfil secretor suprarrenal endógeno, ya sea en fase o fuera de fase con las señales luminosas. Para el grupo en fase, la ingesta de alimentos es significativamente mayor durante el período activo de las ratas en comparación con su período inactivo; un patrón de alimentación similar al de las ratas de control con las glándulas suprarrenales intactas. Por el contrario, el patrón de alimentación del grupo fuera de fase está significativamente desregulado. En consonancia con una modulación hipotalámica directa de la conducta alimentaria, esta sincronización alterada se acompaña de una sincronización desregulada de la expresión génica de los neuropéptidos anorexigénicos y orexigénicos. Para el neuropéptido Y (Npy) existe un mecanismo de regulación transcripcional directa dependiente de glucocorticoides mediado por el receptor de glucocorticoides (GR). En conjunto, estos datos destacan los resultados conductuales adversos que pueden surgir cuando dos sistemas circadianos tienen señales antifásicas, en este caso afectando a la regulación por glucocorticoides de un proceso tan fundamental para la salud como la conducta alimentaria. Estos hallazgos resaltan además la necesidad de desarrollar enfoques racionales para la prevención de la disfunción metabólica en actividades que alteran el ritmo circadiano, como los viajes transmeridianos y el trabajo por turnos.

Yoshimura, M., Flynn, B.P., Kershaw, Y.M. et al. Phase-shifting the circadian glucocorticoid profile induces disordered feeding behaviour by dysregulating hypothalamic neuropeptide gene expression. Commun Biol 6, 998 (2023). <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05347-3>

El ADN almacena datos en bits tras una actualización epigenética

Los "bloques" de ADN, algunos de los cuales tienen etiquetas químicas, podrían ser algún día una alternativa al almacenamiento electrónico de información. El ADN ha sido el repositorio de datos de referencia de la humanidad durante milenios. Resistente y compacto, es tan denso en información que sólo un gramo puede contener datos suficientes para 10 millones de horas de vídeo de alta definición.

Un método innovador permite ahora al ADN almacenar información como un código binario: las mismas cadenas de 0 y 1 que utilizan los ordenadores estándar. Algún día, eso podría ser más barato y más rápido que codificar la información en la secuencia de los bloques de construcción que forman el ADN, que es el método utilizado por las células y por la mayoría de los esfuerzos para aprovechar el ADN, para almacenar datos generados artificialmente.

El método es tan sencillo que 60 voluntarios de diversos orígenes pudieron utilizarlo para almacenar el texto de su elección. Muchos de ellos inicialmente no pensaron que la técnica funcionaría, dice **Long Qian**, bióloga sintética computacional de la Universidad de Pekín en Beijing y autora del estudio que describe la técnica.

La técnica es solo uno de los muchos esfuerzos para transformar el ADN en un reemplazo sostenible para las opciones de almacenamiento electrónico estándar, que no pueden seguir el ritmo de la creciente producción de datos del mundo. "Estamos llegando a los límites físicos", dice **Nicholas Guise**, físico del Instituto de Investigación de Georgia Tech en Atlanta. "Y estamos generando cada vez más datos todo el tiempo".

La enorme capacidad de almacenamiento del ADN lo convierte en una alternativa atractiva. Es más, si se protege de la humedad y la luz ultravioleta, el ADN puede durar cientos de miles de años. En cambio, los discos duros electrónicos deben reemplazarse cada pocos años, o los datos se corrompen.

La forma más obvia de almacenar información en el ADN es incorporando los datos a la secuencia de ADN, un proceso que requiere que se sintetice una cadena de ADN desde cero. Este enfoque es lento y más costoso que el almacenamiento electrónico de datos, dice **Albert Keung**, un biólogo sintético de la Universidad Estatal de Carolina del Norte en Raleigh. Para desarrollar una forma más barata y rápida, Qian y sus colegas analizaron el "epigenoma", una variedad de moléculas que las células utilizan para controlar la actividad genética sin modificar la secuencia de ADN en sí. Por ejemplo, se pueden agregar o quitar moléculas llamadas grupos metilo al ADN para modificar su función.

Qian y sus colegas desarrollaron un sistema en el que se podía agregar una serie de "ladrillos" de ADN cortos y prefabricados, con o sin grupos metilo, a un tubo de reacción para formar una cadena de ADN en crecimiento con el código binario correcto. Para recuperar los datos, los investigadores utilizan una técnica de secuenciación de ADN que puede detectar los grupos metilo a lo largo de la cadena de ADN. Los resultados pueden interpretarse como un código binario, en el que la presencia de un grupo metilo corresponde a un 1 y la ausencia a un 0.

Como la técnica utiliza fragmentos prefabricados de ADN, podría optimizarse aún más para la producción en masa. Eso haría que fuera mucho más barato que sintetizar una cadena de ADN a medida para cada bit de información que se va a almacenar. El próximo obstáculo será ver cómo se escala el sistema para acomodar grandes conjuntos de datos.

Como un paso hacia ese objetivo, Qian y sus colegas codificaron y luego leyeron las instrucciones para hacer una imagen de un tigre de la dinastía Han en la antigua China y una imagen en color de un panda en un entorno verde exuberante. Las imágenes se codificaron en casi 270 000 1 y 0, o "bits".

Por ahora, el campo todavía necesita reducir los costes antes de poder competir con el almacenamiento electrónico de datos. El almacenamiento de ADN tiene un largo camino por recorrer antes de que pueda volverse comercialmente relevante.



Heidi Ledford. *Nature* 634, 1029-1030 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03443-w>.

Zhang, C. et al. *Nature* 634, 824-832 (2024).

La importancia del muestreo basado en la familia para los biobancos

Los biobancos tienen como objetivo mejorar nuestra comprensión de la salud y la enfermedad mediante la recopilación y el análisis de información biológica y fenotípica diversa en muestras grandes. Hasta ahora, los biobancos han seguido en gran medida una estrategia de muestreo basada en la población, donde el individuo es la unidad de muestreo y el parentesco familiar ocurre esporádicamente y por casualidad. Esta estrategia ha sido notablemente eficiente y exitosa, y ha dado lugar a miles de descubrimientos científicos en múltiples dominios de investigación, y los planes para la próxima ola de biobancos están en marcha. **Neil M. Davies, Gibran Hemani, Jenae M. Neiderhiser, Hilary C. Martin, Melinda C. Mills, Peter M. Visscher, Loïc Yengo, Alexander Strudwick Young y Matthew C. Keller** analizan las fortalezas y limitaciones de una estrategia de muestreo complementaria para futuros biobancos basada en el sobremuestreo de parientes genéticos cercanos. Estas muestras basadas en la familia facilitan la investigación que aclara las relaciones causales entre los factores de riesgo putativos y los resultados, en particular en las estimaciones de los efectos genéticos, porque permiten análisis que reducen o eliminan la confusión debida a factores familiares y demográficos. Las muestras de biobancos basadas en la familia también arrojarían nueva luz sobre cuestiones fundamentales en múltiples campos que a menudo son difíciles de explorar en muestras basadas en la población. A pesar del potencial de mayores costos y mayor complejidad analítica, las numerosas ventajas de las muestras basadas en la familia deberían superar sus posibles dificultades.

Davies, N.M., Hemani, G., Neiderhiser, J.M. et al. The importance of family-based sampling for biobanks. Nature 634, 795–803 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07721-5>

El legado genético de los ancestros salvajes del ganado moderno

Los análisis de ADN antiguo de uros (ganado salvaje de gran tamaño que coexistió con los humanos durante milenios) revelan cómo los primeros humanos domesticaron a estas bestias y las cruzaron con ganado doméstico para obtener fuerza y resistencia.

Según la leyenda moderna, volcar vacas implica empujarlas desprevenidas y dormidas, pero no habrías querido intentarlo con un uro (*Bos primigenius*). Estos grandes bovinos salvajes medían entre 155 y 180 centímetros de altura y podían pesar más de 1000 kilogramos. A pesar de su enorme tamaño, los humanos lograron domesticar a estos animales, que son los predecesores del ganado doméstico actual (*Bos taurus*). En un artículo publicado en *Nature*, **Rossi et al.** informan sobre análisis de ADN antiguo de los restos óseos de 38 uros de toda Eurasia, lo que arroja luz sobre cuándo y cómo los humanos domesticaron a estos animales. Aunque los uros están ahora extintos, sus descendientes, el ganado doméstico moderno, constituyen una gran parte de la biomasa mamífera de la Tierra, y su domesticación marca un hito en la historia humana.

Antes de extinguirse en el siglo XVII, los uros vagaban por Europa, Asia y el norte de África. Durante miles de años, los humanos vivieron junto a estos animales, habitando entornos similares de bosques mixtos y pastizales. Los primeros humanos los cazaban y los representaban en el arte, incluso en el arte rupestre del período Magdaleniense (hace unos 17 000 a 11 000 años) y como figurillas, como las encontradas en el yacimiento arqueológico neolítico temprano de Göbekli Tepe en Turquía. La domesticación del uro fue un punto de inflexión en el desarrollo de la agricultura y las sociedades sedentarias, y el legado genético de esta especie continúa dando forma a los rasgos del ganado moderno, influyendo en su tamaño, fuerza y adaptabilidad.

El uro apareció por primera vez en Europa hace unos 650 000 años, pero a diferencia del antiguo ancestro humano (*Homo heidelbergensis*) que vivió en Europa en esa época, cuyo legado genético puede verse en los neandertales (*Homo neanderthalensis*) y los humanos modernos (*Homo sapiens*), los hallazgos de Rossi y sus colegas sugieren que las primeras poblaciones de uros dejaron poca huella genética en el ganado actual. En cambio, los uros que influyeron en la genética del ganado

actual existían hace menos de 100 000 años. Este hallazgo pone de relieve que no toda la genética antigua puede rastrearse en las poblaciones modernas y demuestra la importancia de estudiar el ADN antiguo para comprender cómo se pierde y se gana información genética a lo largo de la historia.

Los análisis genéticos de Rossi y sus colegas también sugieren que el genoma del ganado moderno contiene un "linaje fantasma", una población genética de la que no hay restos físicos (como fósiles), pero cuyos genes persisten en las especies modernas. La evidencia de una población fantasma de este tipo solo podría obtenerse a partir de análisis de ADN antiguo, lo que pone de relieve la valiosa información que se puede obtener de los análisis genéticos que de otro modo no se podría obtener de los hallazgos arqueológicos. Hasta que se encuentren los restos de esta especie hasta ahora desconocida, esta información bastante escasa es todo con lo que los científicos tienen para trabajar, pero los esfuerzos futuros, como las excavaciones o la búsqueda en las colecciones existentes, podrían ayudar a identificar este "fantasma".

Desde que Charles Darwin utilizó la cría de animales como ejemplo de selección artificial para explicar la teoría de la evolución por selección natural, los científicos han estado investigando la domesticación de los animales. La búsqueda del ancestro del ganado moderno utilizando ADN antiguo comenzó a fines de la década de 1990, y estos análisis han proporcionado una comprensión detallada del papel que desempeñaron los uros en la domesticación del ganado. Pero, ¿cuál era la población original del ganado domesticado? ¿Y la domesticación ocurrió más de una vez? Para responder a estas preguntas, Rossi y sus colegas realizaron un análisis exhaustivo de los genomas de los uros de diferentes períodos de tiempo y regiones geográficas, y rastrearon las ascendencias genéticas hasta cuatro poblaciones distintas: europea, sudoeste asiática, norte asiática y sur asiática. Cada población tenía una historia dinámica influenciada por el cambio climático y la actividad humana.

El proceso de domesticación del uro comenzó hace unos 11 000 años, pero incluso después de esto, los uros salvajes y el ganado doméstico coexistieron durante miles de años. Según Rossi et al., el apareamiento entre ambos fue probablemente común durante la expansión de la ganadería por regiones y culturas en Eurasia. Este movimiento de material genético entre poblaciones, conocido como flujo genético, de los uros salvajes podría haber ayudado al ganado doméstico a adaptarse a nuevos entornos. Los autores también descubrieron que este flujo genético procedía principalmente de los uros machos: el análisis genético mostró más genes salvajes en los cromosomas no sexuales que en los cromosomas X del antiguo ganado doméstico, lo que sugiere que menos uros hembras contribuyeron al acervo genético.

Rossi et al. analizaron dos tipos de ADN encontrados en los restos de los uros: el ADN nuclear y el ADN encontrado en las mitocondrias, los orgánulos que proporcionan energía a las células. En un campo que ha pasado a trabajar casi exclusivamente con genomas completos, es gratificante ver cómo el ADN mitocondrial, que contiene una fracción de la información genética, pero es más abundante que el ADN nuclear (y por lo tanto más fácil de trabajar), todavía se puede utilizar para comprender ciertos eventos en la prehistoria. Al reconstruir un "árbol" de ADN mitocondrial, que rastrea la ascendencia materna, los investigadores pudieron evaluar las relaciones entre los animales individuales que estudiaron. Descubrieron una diversidad genética sustancial en el ganado salvaje, pero solo una pequeña fracción de ella se transmitió durante la domesticación. Estas líneas maternas convergen en solo uno o unos pocos antepasados hace unos 11 000 años, coincidiendo con el período en el que los humanos comenzaron a domesticar el ganado. Dado el tamaño y la fuerza de los uros, capturar y criar hembras habría sido difícil. Los hallazgos sugieren que la domesticación ocurrió solo unas pocas veces, en una ventana específica de la historia, involucrando a un pequeño número de animales. Esto apoya la idea de que la domesticación fue un proceso deliberado en el que los humanos seleccionaron y manejaron activamente el ganado, en lugar de ser lento y pasivo. Los autores también demostraron que un evento de domesticación que tuvo lugar en el sudoeste de Asia podría haberse replicado en otras partes del mundo, como en el valle del Indo en el Pakistán moderno y el norte de la India. Esto respalda la idea de que los humanos a lo largo del tiempo y el espacio reproducen eventos de domesticación de forma independiente.

A través de un análisis más profundo de los genomas de *B. primigenius*, Rossi y sus colegas examinaron cómo las poblaciones de uros se vieron afectadas por el Último Máximo Glacial (el período más frío de la última edad de hielo hace unos 23 000 a 19 000 años) y las áreas llamadas refugios glaciares, en las

que las poblaciones quedaron aisladas debido a las capas de hielo. Centrándose en Europa, los investigadores rastrearon el declive de las poblaciones de uros durante el Último Máximo Glacial y la mezcla de estas poblaciones con poblaciones de uros del sudoeste de Asia, lo que provocó que las poblaciones ibéricas, italianas y balcánicas se volvieran genéticamente distintas. Gran parte de Europa fue repoblada posteriormente por ganado de Iberia. Los estudios de uros europeos de los últimos 50 000 años podrían revelar más sobre esta dinámica poblacional. Más allá de los uros, los hallazgos actuales ofrecen información útil para los investigadores que intentan comprender la importancia de los refugios durante las edades de hielo a la hora de influir en las poblaciones del pasado.

El ADN antiguo ha supuesto un cambio radical en la comprensión de la domesticación animal, ofreciendo evidencias directas de las primeras especies domesticadas y sus ancestros salvajes. Al analizar este material genético, los científicos pueden reconstruir la historia evolutiva de los animales domésticos y las presiones selectivas que los humanos les impusieron durante la domesticación. Esta investigación proporciona información sobre cuándo, dónde y cómo se produjeron los eventos de domesticación, lo que contribuye a la comprensión de los científicos de la historia humana y el desarrollo de la agricultura.



Uros en el arte rupestre. Representaciones de uros en las paredes de la cueva de Lascaux en Francia, que se estima que tienen alrededor de 17.000 años de antigüedad. Crédito: Hemis/Alamy

Anna Linderholm Nature 635, 43-45 (2024)- doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03395-1>

Rossi, C. et al. Nature 635, 136-141 (2024).

Pando: Mosaico de mutaciones somáticas en el organismo vivo más antiguo de la Tierra

Comprender cómo surgen y se propagan las mutaciones a través de individuos y poblaciones es fundamental para la biología evolutiva. La mayoría de los organismos tienen un ciclo de vida con cuellos de botella unicelulares durante la reproducción. Sin embargo, algunos organismos como las plantas, los hongos o los animales coloniales pueden crecer indefinidamente, lo que cambia la forma en que las mutaciones se propagan tanto en el individuo como en la población. Además, los organismos que se reproducen clonalmente también pueden alcanzar vidas extremadamente largas, lo que hace que la mutación somática sea un mecanismo importante para crear variación hereditaria para la evolución darwiniana por selección natural. Sin embargo, se sabe poco sobre las tasas de mutación intraorganismo y las trayectorias evolutivas en especies de larga vida. **Rozenn M. Pineau,**

Karen E. Mock, Jesse Morris, Vachel Kraklow, Andrea Brunelle, Aurore Pageot, William C. Ratcliff y Zachariah Gompert estudiaron el clon de álamo temblón de Pando, el clon de álamo temblón (*Populus tremuloides*) más grande conocido fundado por una sola plántula y se cree que es uno de los organismos estudiados más antiguos. El álamo temblón se reproduce vegetativamente a través de nuevos tallos transmitidos por raíces que forman parches clonales, que a veces abarcan varias hectáreas. Para estudiar la historia evolutiva del clon de Pando, recolectaron y secuenciaron más de 500 muestras de Pando y clones vecinos, así como de varios tipos de tejidos dentro de Pando, incluidas hojas, raíces y corteza. Aplicaron una serie de filtros para distinguir las mutaciones somáticas del conjunto de mutaciones somáticas y de la línea germinal, incorporando un enfoque técnico de secuenciación replicada para tener en cuenta la incertidumbre en la detección de mutaciones somáticas. A pesar de que la propagación de las raíces está limitada espacialmente, observaron solo una correlación positiva modesta entre la distancia genética y espacial, lo que sugiere la presencia de un mecanismo que impide la acumulación y propagación de mutaciones entre unidades. Los modelos filogenéticos estiman la edad del clon entre ~16 000 y 80 000 años. Esta edad generalmente se corrobora por la presencia casi continua de polen de álamo en un registro de sedimentos del lago recolectado en Fish Lake cerca de Pando. En general, este trabajo mejora la comprensión de la acumulación y dispersión de mutaciones dentro y entre ramets de organismos de larga vida que se reproducen clonalmente.

Rozenn M. Pineau et al. *Mosaic of Somatic Mutations in Earth's Oldest Living Organism, Pando*. *Biorexiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.10.19.619233>.

Análisis forense del gluten

El análisis del ADN humano es ahora una práctica habitual en las investigaciones criminales. Sin embargo, el análisis forense de la información genética de las plantas también es valioso, por ejemplo, para detectar el robo de granos. **Kozub et al.** analizaron las variantes alélicas que codifican las proteínas gliadinas del trigo, un componente del gluten. Los autores descubrieron que las combinaciones de alelos específicos se dan con mucha mayor frecuencia en las variedades de trigo ucranianas en comparación con las variedades rusas. La posesión disputada del grano es difícil de resolver una vez que las semillas han abandonado su lugar de origen, pero el uso de marcadores genéticos de gliadina podría ayudar a rastrear el grano y establecer la propiedad.

Los genotipos del trigo ucraniano y ruso difieren fuertemente. La alta frecuencia de la combinación Gli-A2f + Gli-B2o se da en el trigo ucraniano y en ningún otro lugar del mundo.

Los alelos de gliadina podrían utilizarse como evidencia forense del origen ucraniano.

Existe un enorme polimorfismo en la proteína de almacenamiento del grano de trigo, la gliadina. El número conocido actualmente de *locus* codificadores de gliadina (Gli) y sus variantes alélicas (marcadores genéticos) permite, teóricamente, distinguir más de mil millones de genotipos homocigotos de trigo que difieren entre sí al menos en un *locus* Gli. Se descubrió que la mayoría de los genotipos de cultivos de trigo común criados y cultivados en el sur de Ucrania contienen la combinación única de dos marcadores genéticos, Gli-A2f + Gli-B2o. Esta combinación alélica se produjo en unos pocos genotipos de cultivos criados en regiones de Rusia geográficamente cercanas al sur de Ucrania y en ningún otro lugar del mundo. Los dos marcadores se pueden identificar fácilmente utilizando cualquier modificación del método simple de electroforesis ácida (APAGE), ampliamente utilizado para el análisis del polimorfismo de la gliadina.

Kozub et al. *Genotypes of common wheat cultivars Bred in south Ukraine can be easily distinguished from any other wheat genotypes*. *Journal of Cereal Science*, Volume 117, May 2024, 103916.

Circuito neuronal para la antinocicepción inducida por aceite esencial de lavanda

Los aceites esenciales se han utilizado en la medicina tradicional durante siglos. Estudios más recientes han demostrado que la inhalación de aceite esencial de lavanda (LEO) podría reducir el dolor en humanos. **Yang et al.** investigaron el mecanismo que media las propiedades antinociceptivas del LEO en un modelo de ratón de dolor inflamatorio. La fotometría de fibra cerebral *in vivo* junto con datos optogenéticos y quimiogenéticos mostraron que el efecto analgésico está mediado por la inhibición de las neuronas glutamatérgicas en la corteza insular inducida por un circuito que involucra células glutamatérgicas en la corteza piriforme que se proyectan a células inhibitoras en la corteza insular. Los resultados identifican un circuito cerebral que podría explicar los efectos antinociceptivos observados en pacientes después de la inhalación del LEO.

Se ha demostrado que el aceite esencial de lavanda (LEO) alivia el dolor en humanos, pero los mecanismos neuronales subyacentes siguen siendo desconocidos. Los autores descubrieron que la exposición por inhalación a 0.1% de LEO confiere efectos antinociceptivos en ratones con dolor inflamatorio inducido por adyuvante completo de Freund (CFA) a través de la activación de proyecciones desde la corteza piriforme anterior (aPir) a la corteza insular (IC). En concreto, los registros de fotometría de fibra *in vivo* y los datos de rastreo viral muestran que las proyecciones glutamatérgicas del aPir (aPirGlu) inervan las neuronas GABAérgicas en el IC (ICGABA) para inhibir las neuronas glutamatérgicas locales (ICGlu) que están hiperactivadas en el dolor inflamatorio. La activación optogenética o quimiogenética de esta vía aPirGlu→ICGABA→Glu puede recapitular los efectos antinociceptivos de la inhalación de LEO en ratones CFA. Por el contrario, la inhibición artificial de las neuronas aPirGlu que proyectan el IC elimina la antinocicepción inducida por LEO. Este estudio describe así un mecanismo de circuito del sistema olfativo sensible al LEO para aliviar el dolor inflamatorio a través de conexiones neuronales aPir→IC, lo que proporciona evidencias para apoyar el desarrollo de tratamientos basados en aromas para aliviar el dolor.

Yang, Yumeng et al. A neural circuit for lavender-essential-oil-induced antinociception. Cell Reports, Volume 43, Issue 10, 114800, 2024.

Investigación sobre la contaminación por microplásticos

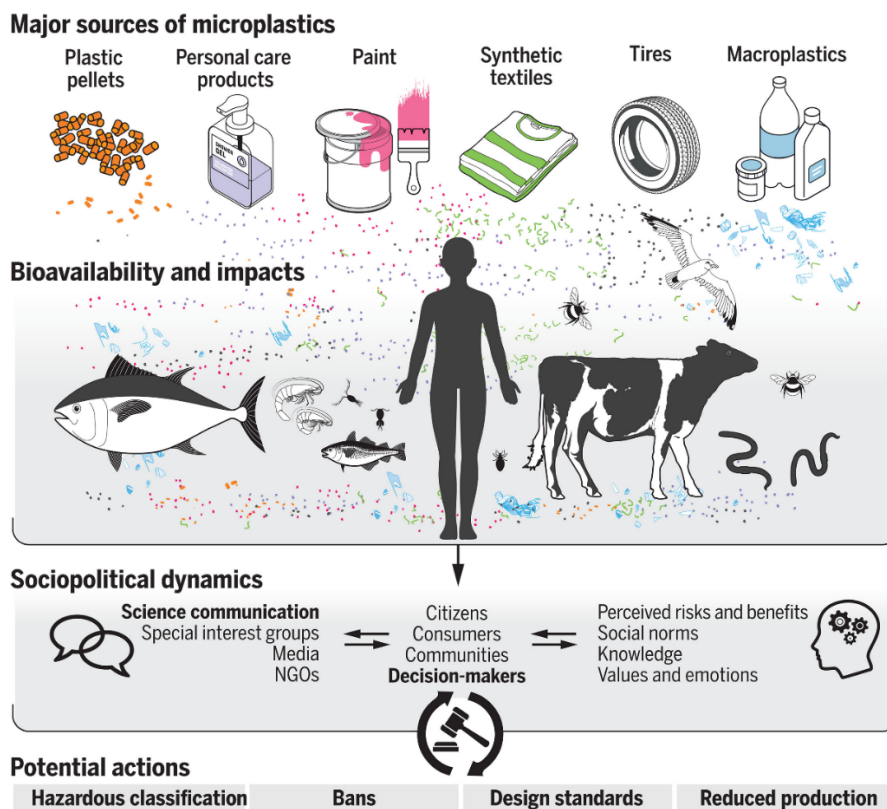
Veinte años después de que se utilizara por primera vez el término “microplásticos”, ¿qué sabemos sobre su presencia en el medio ambiente? **Thompson et al.** analizan lo que hemos aprendido durante ese intervalo, incluido qué son los microplásticos, sus fuentes y sumideros, sus impactos y riesgos ecológicos, los peligros que plantean para la salud humana, los avances en la detección e identificación y las perspectivas para gestionarlos y regularlos. La carga ambiental de los microplásticos sigue creciendo, por lo que será necesaria una combinación de intervenciones científicas, económicas y sociales para frenar ese crecimiento. El término microplástico se utilizó por primera vez para describir fragmentos microscópicos de desechos plásticos (de unos 20 µm de diámetro) en una publicación de 2004. Sobre la base de este artículo y de trabajos anteriores, era evidente que pequeños fragmentos de varios plásticos comunes (incluidos acrílico, poliamina (nylon), polipropileno, poliéster, polietileno y poliestireno) estaban presentes en entornos costeros alrededor del Reino Unido y a lo largo de la costa este de los Estados Unidos y que su abundancia había aumentado sustancialmente desde la década de 1960. Había evidencia de que los microplásticos eran biodisponibles para los invertebrados y los peces, pero solo se especulaba sobre las fuentes clave y el potencial de efectos nocivos.

Los microplásticos, ahora ampliamente definidos como piezas de ≤5 mm de tamaño, se reconocen como un conjunto muy diverso de contaminantes de importancia mundial. Actualmente se han confirmado múltiples fuentes, entre ellas los microplásticos primarios presentes en los cosméticos y la pintura, así como los gránulos y las escamas que se utilizan para fabricar productos plásticos, junto con los microplásticos secundarios generados por la abrasión de artículos de mayor tamaño durante su uso, incluidos los textiles y los neumáticos, y la fragmentación de residuos de mayor tamaño en el medio ambiente. Los microplásticos pueden redistribuirse por el viento y el agua y desde entonces se ha informado de su presencia en diversos lugares, desde la superficie del mar hasta los sedimentos de las profundidades marinas, desde las tierras de cultivo hasta las montañas más altas, y en el hielo marino, los lagos y los ríos. Se han detectado en 1300 especies acuáticas y terrestres, desde los invertebrados en la base de la red alimentaria hasta los depredadores de ápice, con evidencia de impactos en todos los niveles de organización biológica, desde el celular hasta el ecosistémico. Los microplásticos están omnipresentes en los alimentos que comemos, el agua que bebemos y el aire que respiramos. Se han detectado en múltiples tejidos y órganos del cuerpo humano, con evidencia emergente de sus posibles efectos. Esta

evidencia científica que se revela rápidamente, junto con los impulsores individuales, sociales y societarios del cambio, está dando lugar a resultados de políticas que incluyen regulaciones a nivel nacional, como la prohibición de microplásticos en cosméticos por parte de varios países y un mandato en Francia que exige que se instalen filtros en las lavadoras para interceptar microfibras, así como políticas multinacionales, incluida la Directiva Marco de Estrategia Marina de la UE y la legislación REACH (Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas) sobre microplásticos añadidos intencionalmente.

Se estima que las emisiones de microplásticos al medio ambiente oscilan entre 10 y 40 millones de toneladas por año, y en escenarios de *statu quo*, esta cantidad podría duplicarse para 2040. Incluso si fuera posible detener las emisiones de inmediato, las cantidades seguirían aumentando debido a la fragmentación de los artículos heredados. Las predicciones de modelos indican el potencial de daño ambiental a gran escala dentro de 70 a 100 años, pero las evaluaciones de riesgos detalladas son limitadas porque los datos de exposición y efectos son incompletos. Esto es especialmente cierto en lo que respecta a los efectos sobre la salud humana. Si bien anticipamos una mayor claridad en los próximos años, la percepción pública del riesgo también es un factor clave de las acciones y a menudo está influenciada por una gama más amplia de factores que la evaluación objetiva del riesgo; por ejemplo, los consumidores alemanes calificaron recientemente los microplásticos en los alimentos como su principal preocupación de salud ambiental.

¿Podemos permitirnos los costes externalizados de los microplásticos que ya conocemos? Y, si no, ¿qué criterios deberían guiar las intervenciones y qué es esencial, en el contexto de las necesidades y los deseos de la sociedad? Un enfoque que abarque todo el sistema, desde la extracción hasta la remediación, será fundamental para crear flujos de materiales que satisfagan las necesidades humanas con un impacto ambiental mínimo. Veinte años de definitorias científicas de la contaminación por microplásticos brindan ahora una oportunidad tangible para la acción internacional como parte del borrador del tratado mundial sobre plásticos del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. Junto con las reducciones en la producción primaria de polímeros, se necesitarán medidas para reducir las emisiones y la contaminación a lo largo de todo el ciclo de vida de los plásticos, incluidas disposiciones específicas sobre los microplásticos. Sin embargo, existe un alto riesgo de consecuencias no deseadas si las intervenciones se implementan sin una evaluación adecuada.



Richard C. Thompson. *Twenty years of microplastic pollution research—what have we learned?* *Science*, 19 Sep 2024, Vol 386, Issue 6720. DOI: 10.1126/science.adl2746



euroespes
health



Enfermedades del Sistema Nervioso

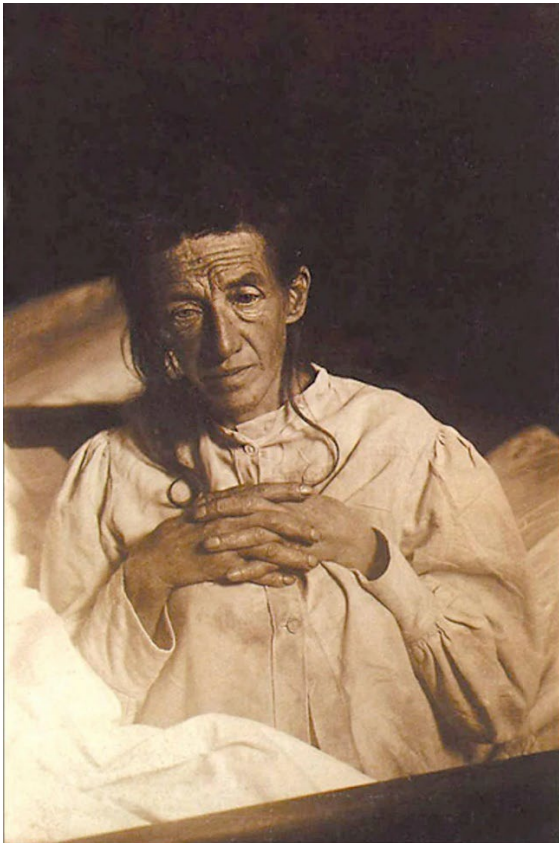
Enfermedad de Alzheimer

La Historia de la enfermedad de Alzheimer, según Eisai

Un artículo, financiado por la empresa japonesa Eisai, escrito por **Lisa Kiani** y **Richard Hodson**, publicado por *Nature* el 24 de septiembre, resume la historia de la enfermedad de Alzheimer en los siguientes términos:

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo. Su descripción inicial por parte de Alois Alzheimer en 1906 desencadenó una búsqueda para comprender la enfermedad y desarrollar tratamientos efectivos que continúa hasta el día de hoy.

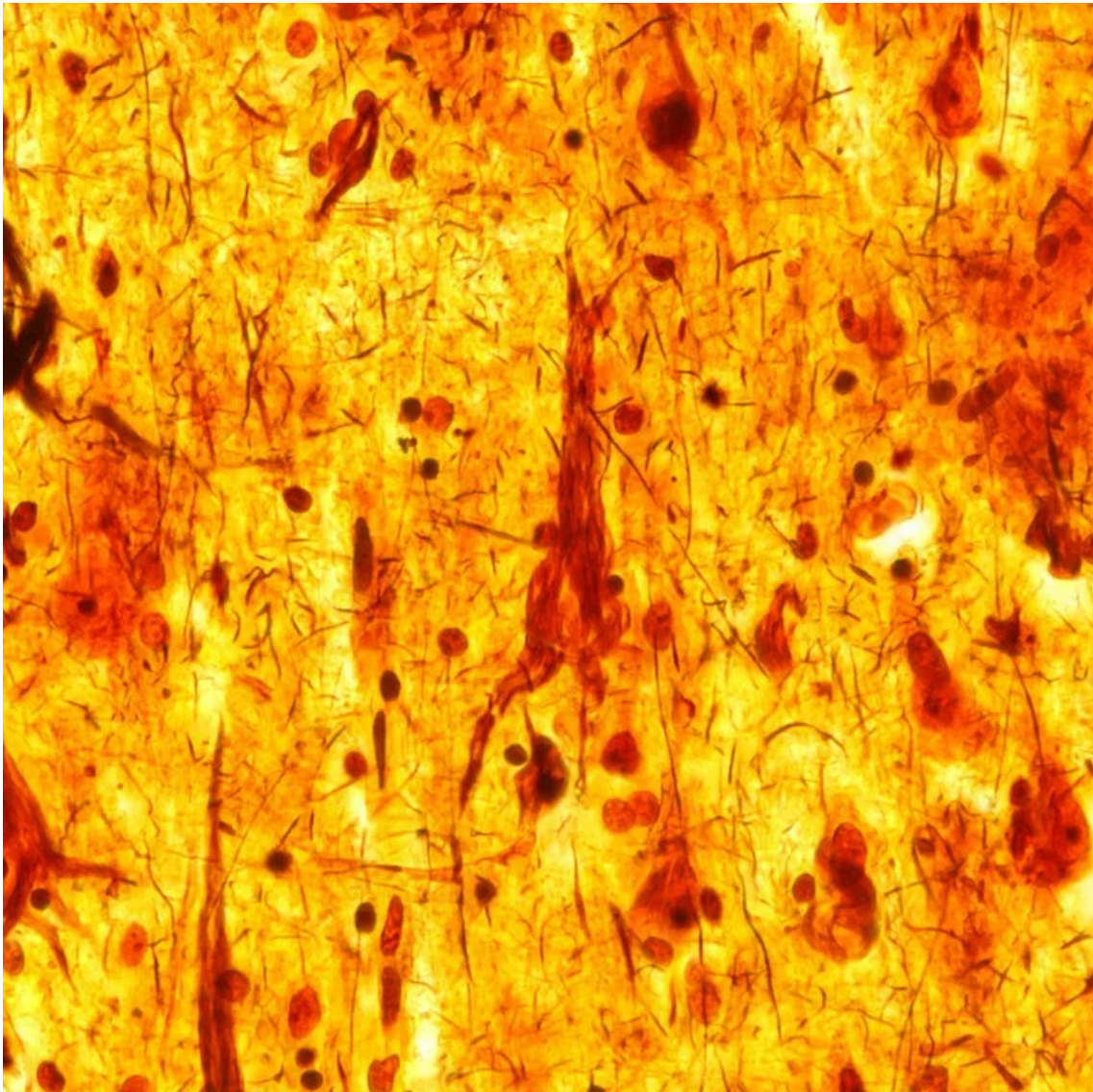
1906. El amanecer de la enfermedad de Alzheimer: El estudio de un médico alemán sobre una mujer con pérdida de memoria y alucinaciones marca el comienzo de la investigación sobre la enfermedad que llegó a llevar su nombre. El 3 de noviembre de 1906, un público de psiquiatras en Tubinga, Alemania, fue el primero en escuchar la historia de Auguste Deter. Había sido ingresada en el Hospital Psiquiátrico de Frankfurt cinco años antes con pérdida de memoria y otros síntomas cognitivos. Al examinar su cerebro, el médico Alois Alzheimer descubrió las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares que son características de lo que ahora llamamos enfermedad de Alzheimer.



1984. Identificación de beta-amiloide en placas cerebrales: Hay cada vez más pruebas de que estos péptidos son el componente clave de las placas asociadas con el Alzheimer y podrían dar origen a la enfermedad. El péptido beta-amiloide que forma las placas en el cerebro fue identificado en 1984, casi 80 años después de que la enfermedad de Alzheimer recibiera su nombre. El descubrimiento del beta-amiloide condujo a la hipótesis de que la enfermedad podría ser causada por una acumulación de este péptido en el cerebro, una idea que sigue siendo el centro de la investigación actual.

1985. Descifrando la patología de la proteína tau: La proteína tau es identificada como el componente central de los ovillos neurofibrilares, casi 80 años después de que se encontraran las estructuras en los cerebros de personas con enfermedad de Alzheimer. Poco después de la caracterización del beta-amiloide, los científicos desenmascararon la proteína que forma los ovillos neurofibrilares detectados por Alois Alzheimer. En el corazón de estas diminutas estructuras similares a filamentos se encuentra la tau, una proteína

que está implicada en la estabilización de los microtúbulos que ayudan a las células a mantener su forma y que está anormalmente fosforilada en los cerebros de las personas con enfermedad de Alzheimer.



1987. Descubrimiento del primer gen del Alzheimer: Se descubre que las mutaciones en el gen que codifica la proteína precursora amiloide (APP), precursora de la beta-amiloide, son la causa de algunos casos de enfermedad de Alzheimer familiar. Entre el 5 y el 10% de los casos de enfermedad de Alzheimer se heredan genéticamente. En 1987, el gen que codifica la proteína precursora de amiloide (APP) fue el primero en identificarse como causa de la enfermedad familiar. La APP se encuentra en el cromosoma 21. Las personas con síndrome de Down tienen una copia adicional de este cromosoma y, como resultado, suelen desarrollar placas de beta-amiloide similares a las que se observan en el Alzheimer.

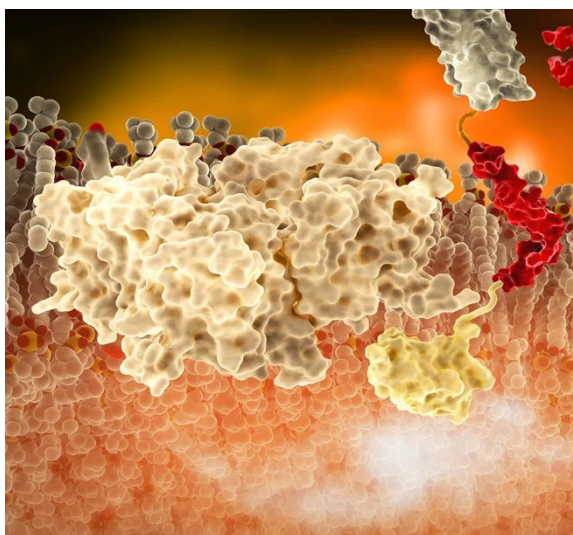
1991. El sistema de estadificación de Braak para la enfermedad de Alzheimer, desarrollado por Heiko y Eva Braak en la Universidad Goethe de Frankfurt, Alemania, permitió a los investigadores realizar un mejor seguimiento de la progresión de la enfermedad. Define seis etapas de propagación de la enfermedad según la presencia de ovillos neurofibrilares en diferentes áreas del cerebro. La propagación de los ovillos desde la corteza entorinal (estadios I y II) al hipocampo y las regiones límbicas (estadios III y IV), y luego al neocórtex (estadios V y VI) se correlaciona con la progresión de la enfermedad y la gravedad del deterioro cognitivo.

1993. Un importante factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía: El gen APOE, que codifica una proteína que se une a las grasas en el cerebro, se identifica como un fuerte factor de riesgo para la forma más común de la enfermedad. Se cree que la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía, que se manifiesta después de los 65 años y representa alrededor del

95% de los casos, surge de una combinación de factores ambientales y genéticos. En 1993, los investigadores identificaron una versión de APOE, un gen involucrado en el transporte de grasas en el cerebro, que aumenta sustancialmente el riesgo de desarrollar la enfermedad de aparición tardía.

1995. El primer modelo animal transgénico de la enfermedad de Alzheimer se desarrolló introduciendo la proteína precursora amiloide (APP) humana mutante en ratones. Los ratones PDAPP acumulan beta-amiloide en el cerebro con el tiempo y sufren una neurodegeneración y un deterioro cognitivo dependientes de la edad, como se observa en las personas con Alzheimer. Los ratones fueron los primeros de una larga serie de esfuerzos, todavía en curso, para modelar con precisión la enfermedad.

1995. Revelación de la causa más común de la enfermedad de Alzheimer de aparición temprana: Los genes de la presenilina se identifican como las principales causas de la enfermedad familiar, lo que arroja luz sobre una enzima en el corazón de la producción de beta-amiloide. Las mutaciones en el gen APP, descubiertas en 1987, son responsables de solo una pequeña proporción de los casos de enfermedad de Alzheimer de aparición temprana. En 1995, los esfuerzos para identificar más genes causales tuvieron éxito cuando dos grupos implicaron de forma independiente mutaciones en los genes de la presenilina, PSEN1 y PSEN2. Los investigadores demostrarían más tarde que estos genes codifican el componente catalítico de la enzima γ -secretasa, que participa en la generación de beta-amiloide.



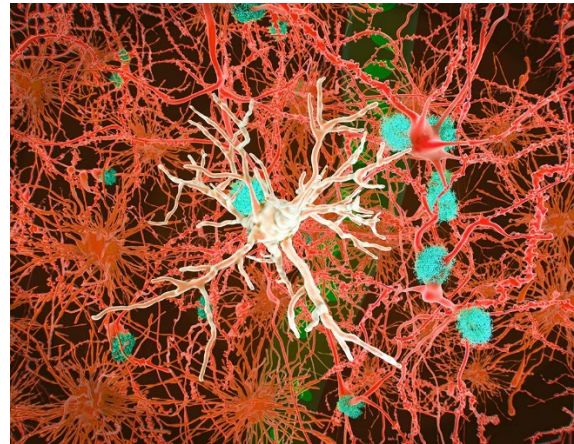
1999. Una vacuna genera esperanzas de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer: Se ha demostrado que inmunizar a ratones contra la beta-amiloide no sólo previene la formación de placas, sino que también elimina los depósitos existentes. A principios de siglo, la hipótesis de la beta-amiloide había cobrado impulso y muchos investigadores pensaron que prevenir o eliminar la acumulación de beta-amiloide en el cerebro podría proporcionar una forma de tratar la enfermedad de Alzheimer. Los investigadores de Elan Pharmaceuticals en California, dirigidos por Dale Schenk, fueron los primeros en eliminar con éxito las placas amiloides de los cerebros de ratones, generando anticuerpos contra la beta-amiloide.

1999. Identificación de la enzima clave β -secretasa: Se revela que BACE1 es la proteasa faltante responsable de producir beta-amiloide a partir de su proteína precursora. En 1999, ya estaba claro que la beta-amiloide se formaba a partir de la escisión de la proteína precursora amiloide (APP), pero aún no se habían identificado las enzimas responsables de estos cortes cruciales. La primera, la γ -secretasa, se localizó en los genes de la presenilina que se habían relacionado con la enfermedad de Alzheimer en 1995. La identidad de la segunda enzima, la β -secretasa, se reveló en octubre de 1999.

2004. El compuesto B de Pittsburgh (PiB), un trazador radioactivo para la obtención de imágenes, permitió a los investigadores y médicos detectar y rastrear de forma no invasiva los depósitos de amiloide en el cerebro humano. El compuesto hizo posible el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer mediante la tomografía por emisión de positrones (PET). Antes de este desarrollo, solo el análisis post-mortem del tejido cerebral podía confirmar un diagnóstico.

2008. Explorando el papel de la inflamación y la inmunidad en el Alzheimer: La evidencia genética impulsa la investigación sobre la participación de las células de microglía y el sistema inmunológico innato en el desarrollo de la enfermedad. Con el tiempo se hizo evidente que la hipótesis amiloide por sí sola no podía explicar por completo la enfermedad de Alzheimer. En 2008, los investigadores proporcionaron evidencias que sugerían que el sistema inmunológico también desempeña un papel. El equipo identificó mutaciones en dos receptores (CD33 y TREM2) que se encuentran en la superficie de las células inmunes conocidas como microglía y que aumentan el riesgo de enfermedad de aparición tardía hasta en un 200%.

2013. Un metanálisis de gran tamaño descubre factores de riesgo genéticos del Alzheimer: Un estudio de casi 75 000 personas duplicó el número de áreas del genoma humano que se sabía que estaban asociadas con la enfermedad de aparición tardía. En 2013, la lista de factores de riesgo genéticos de la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (la forma más común de la enfermedad) había aumentado hasta incluir 11 áreas del genoma humano. En octubre de ese año, ese número se duplicó cuando un gran grupo de investigadores de América del Norte y Europa identificó otras 11 variantes genéticas asociadas con la enfermedad.



2020. Un biomarcador de transmisión sanguínea para la enfermedad de Alzheimer: El descubrimiento y la validación de un marcador de diagnóstico en el plasma podría ser un paso importante para monitorizar la progresión de la enfermedad. La tomografía por emisión de positrones (PET) y los marcadores en el líquido cefalorraquídeo se pueden utilizar para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer y monitorizar su progresión, pero estas técnicas son costosas y pueden ser difíciles de realizar. En 2020, los investigadores demostraron la precisión de quizás el biomarcador más útil hasta ahora: una forma de la proteína tau que se puede detectar en un simple análisis de sangre.

2021. Los anticuerpos antiamiloides toman un camino accidentado hacia la clínica: La llegada de la primera terapia modificadora de la enfermedad de Alzheimer fue significativa, pero no fue recibida con la alegría que podría haberse esperado. Después de décadas de trabajo, aducanumab se convirtió en la primera terapia modificadora de la enfermedad de Alzheimer aprobada por la FDA de EE. UU., en 2021. Pero la aprobación de este anticuerpo antiamiloides resultó controvertida, y muchos investigadores cuestionaron la capacidad de la terapia para frenar el deterioro cognitivo. El aducanumab se suspendió en 2024 y ha sido reemplazado por lecanemab y donanemab, terapias similares con datos prometedores detrás de ellas.

En los 118 años de historia de la enfermedad de Alzheimer, el progreso nunca ha sido más rápido. Los avances en el tratamiento, la detección temprana y la prevención tienen el potencial de cambiar nuestra perspectiva sobre esta enfermedad neurodegenerativa. Aunque esta síntesis histórica tiene un claro sesgo promocional, como resumen histórico ilustra más de 100 años de lucha contra el Alzheimer con modestos resultados.



Alzheimer

Lisa Kiani, Nature Reviews Neurology, and Richard Hodson, Nature, 26 September 2024.

The history of Alzheimer's disease 1906–2024.

Niveles basales y cambios longitudinales de A β 42/40 en plasma entre individuos blancos y negros

Los biomarcadores sanguíneos de la enfermedad de Alzheimer (EA) pueden facilitar el diagnóstico. El Estudio de la Raza para Entender los Biomarcadores del Alzheimer (SORTOUT-AB) es un estudio longitudinal multicéntrico para comparar los biomarcadores de la EA en participantes que identifican su raza como negra o blanca. Muestras de plasma de 324 participantes negros y 1547 blancos se sometieron a análisis con la prueba PrecivityAD de C2N Diagnostics para A β 42 y A β 40. En comparación con los individuos blancos, los individuos negros tenían niveles plasmáticos promedio más altos de A β 42/40 al inicio, en consonancia con un nivel promedio más bajo de patología amiloide. Curiosamente, esta diferencia resultó de niveles promedio más bajos de A β 40 plasmático en los participantes negros. A pesar de las diferencias, los individuos negros y blancos tuvieron tasas longitudinales similares de cambio en A β 42/40, en consonancia con una tasa similar de acumulación de amiloide. Estos resultados, reportados por **Chengjie Xiong, Jingqin Luo, David A. Wolk y colegas**, concuerdan con múltiples estudios recientes que demuestran una menor prevalencia de patología amiloide en individuos negros y, además, sugieren que el amiloide se acumula de manera constante en ambos grupos.

Xiong, C., Luo, J., Wolk, D.A. et al. Baseline levels and longitudinal changes in plasma A β 42/40 among Black and white individuals. Nat Commun 15, 5539 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49859-w>

La tau plasmática derivada del cerebro es un biomarcador de neurodegeneración asociada a amiloide en la enfermedad de Alzheimer

La estadificación de la fisiopatología de la beta amiloide (A β) según la intensidad de la neurodegeneración podría identificar a las personas en riesgo de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (EA). En la sangre, la tau fosforilada (p-tau) se asocia con la patofisiología de A β , pero faltaba un biomarcador de neurodegeneración de tipo EA. **Fernando Gonzalez-Ortiz, Bjørn-Eivind Kirsebom, José Contador, Jordan E. Tanley y colegas** realizaron un estudio multicéntrico (n = 1076), demostrando que la tau derivada del cerebro (BD-tau) en sangre aumenta de acuerdo con anomalías concomitantes de A β ("A") y neurodegeneración ("N") (determinadas mediante biomarcadores del líquido cefalorraquídeo). Los autores usaron biomarcadores A/N basados en sangre para perfilar a los participantes en este estudio. Los individuos con perfiles de p-tau+/BD-tau+ en sangre tuvieron las tasas más rápidas de deterioro cognitivo y atrofia, independientemente del estado cognitivo inicial. Además, BD-tau no mostró correlaciones o mostró correlaciones mucho más débiles con la edad, la función renal y otras comorbilidades/riesgo, factores de riesgo y raza/etnia autoidentificada, en comparación con otros biomarcadores sanguíneos. BD-tau en sangre es un biomarcador para identificar a individuos A β -positivos en riesgo de deterioro cognitivo y atrofia a corto plazo, con implicaciones para ensayos clínicos y la implementación de terapias anti-A β .

Gonzalez-Ortiz, F., Kirsebom, BE., Contador, J. et al. Plasma brain-derived tau is an amyloid-associated neurodegeneration biomarker in Alzheimer's disease. Nat Commun 15, 2908 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47286-5>

Imágenes PET en tauopatías no relacionadas con la enfermedad de Alzheimer

La obtención de imágenes PET de la agregación de tau en la enfermedad de Alzheimer (EA) está ayudando a mapear y cuantificar la progresión *in vivo* de la patología de la EA. Hasta la fecha, no se ha optimizado ningún radiofármaco PET de tau de alta afinidad para la obtención de imágenes de tauopatías no relacionadas con la EA. **Anton Lindberg, Emily Murrell, Junchao Tong y colegas**, mostraron las propiedades de los análogos de un precursor de la proteína tau 4R de primera clase,

[18F]OXD-2115, mediante un diseño basado en ligandos. Se sintetizaron y analizaron más de 150 análogos de OXD-2115 en tejido cerebral post mortem para determinar la afinidad de la proteína tau contra [3H]OXD-2115, y se utilizaron modelos *in silico* para predecir la captación cerebral. [18F]OXD-2314 se identificó como un radiotrazador PET de proteína tau no asociada a EA, selectivo y de alta afinidad, con perfiles favorables de captación cerebral, dosimetría y radiometabolitos en ratas y primates no humanos, y se está traduciendo para estudios PET por primera vez en humanos.

Lindberg, A., Murrell, E., Tong, J. et al. Ligand-based design of [18F]OXD-2314 for PET imaging in non-Alzheimer's disease tauopathies. *Nat Commun* 15, 5109 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49258-1>

La integridad del núcleo subcortical neuromodulador está asociada con la microestructura de la sustancia blanca, la tauopatía y el estado de APOE en la enfermedad de Alzheimer

Los núcleos subcorticales neuromoduladores dentro del núcleo isodendrítico (IdC) son los primeros sitios de tauopatía en la enfermedad de Alzheimer (EA). Se proyectan ampliamente a lo largo de la materia blanca del cerebro. **Alfie Wearn, Stéfanie A. Tremblay, Christine L. Tardif, Ilana R. Leppert y colegas** investigaron la relación entre la microestructura de IdC y la microestructura de la materia blanca de todo el cerebro para comprender mejor los cambios neuropatológicos tempranos en la EA. Usando imágenes de resonancia magnética cuantitativa multiparamétrica, observaron dos patrones de covarianza entre IdC y la microestructura de la materia blanca en 133 adultos mayores cognitivamente sanos (edad 67.9 ± 5.3 años) con riesgo familiar de EA. La integridad de IdC relacionada con 1) la densidad de neuritas de todo el cerebro y 2) la dispersión de la orientación de las neuritas en los tractos de materia blanca que se sabe que están afectados temprano en la EA. El patrón 2 se asoció con la concentración de tau fosforilada en el LCR, lo que indica especificidad de la EA. Los portadores de apolipoproteína E4 expresaron ambos patrones con más fuerza que los no portadores. La variación de la microestructura de IdC se refleja en la materia blanca, particularmente en los tractos afectados por la EA, lo que resalta un mecanismo temprano de desarrollo patológico.

Wearn, A., Tremblay, S.A., Tardif, C.L. et al. Neuromodulatory subcortical nucleus integrity is associated with white matter microstructure, tauopathy and APOE status. *Nat Commun* 15, 4706 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48490-z>

Influencia de beta-amiloide y tau en las alteraciones de las neuritas de la sustancia blanca en la demencia con cuerpos de Lewy

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es una enfermedad neurodegenerativa que a menudo se presenta junto con la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA). La caracterización de la microestructura del tejido de la materia blanca mediante imágenes de densidad y dispersión de orientación de neuritas (NODDI) puede ayudar a dilucidar los fundamentos biológicos de la lesión de la materia blanca en individuos con DCL. **Elijah Mak, Robert I. Reid, Scott A. Przybelski, Timothy G. Lesnick, Christopher G. Schwarz y colegas** compararon las imágenes del tensor de difusión (DTI) y las métricas NODDI en 45 pacientes dentro del espectro de la demencia con cuerpos de Lewy (deterioro cognitivo leve con cuerpos de Lewy (n = 13) y probable demencia con cuerpos de Lewy (n = 32)) contra 45 controles emparejados utilizando modelos logísticos condicionales. Evaluaron las asociaciones de tau y amiloide- β con los parámetros DTI y NODDI y examinaron las correlaciones de la lesión de la materia blanca relacionada con la EA con la calificación clínica de demencia (CDR). Los modelos de ecuaciones estructurales (SEM) exploraron las relaciones entre la edad, APOE ϵ 4, amiloide- β , tau y lesión de la sustancia blanca. El grupo con espectro DLB exhibió anomalías generalizadas de la sustancia blanca, incluyendo anisotropía fraccional reducida, difusividad media aumentada y disminución del índice de densidad de neuritas. Tau se asoció significativamente con lesión de la sustancia blanca límbica y temporal, que, a su vez, se asoció con peor CDR. SEM reveló que amiloide- β ejerció efectos indirectos sobre la lesión de la sustancia blanca a través de tau. Observaron alteraciones generalizadas en los tractos de sustancia blanca en DLB que no se atribuyeron a patologías de EA, probablemente

debido a lesión relacionada con α -sinucleína. Sin embargo, una fracción de la lesión de la sustancia blanca podría atribuirse a patología de EA. Estos hallazgos subrayan el impacto de la patología de EA en la integridad de la sustancia blanca en DLB y resaltan la utilidad de NODDI para dilucidar la base biológica de la lesión de la sustancia blanca en DLB.

Mak, E., Reid, R.I., Przybelski, S.A. et al. Influences of amyloid- β and tau on white matter neurite alterations in dementia with Lewy bodies. *npj Parkinsons Dis.* 10, 76 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00684-4>

La densidad sináptica afecta la gravedad clínica en síndromes asociados con la degeneración lobular frontotemporal

Existe una pérdida sináptica extensa por la degeneración lobular frontotemporal, en modelos preclínicos y estudios *in vivo* y post-mortem en humanos. Comprender las consecuencias de la pérdida sináptica para la función de la red es importante para respaldar los modelos translacionales y guiar las estrategias terapéuticas futuras. Para examinar esta relación, **David J. Whiteside, Negin Holland, Kamen A. Tsvetanov, Elijah Mak y colegas** reclutaron a 55 participantes con síndromes asociados con la degeneración lobar frontotemporal y 24 controles sanos. Midieron la densidad sináptica con tomografía por emisión de positrones utilizando el radioligando [^{11}C]UCB-J, que se une a la glicoproteína vesicular presináptica SV2A, la dispersión de neuritas con resonancia magnética de difusión y la función de la red con conectividad funcional mediante resonancia magnética sin tareas. La densidad sináptica y la dispersión de neuritas en los pacientes se asociaron con una conectividad reducida más allá de la atrofia. La conectividad funcional moderó la relación entre la densidad sináptica y la gravedad clínica. Estos hallazgos confirman la importancia de la pérdida sináptica en los síndromes de degeneración lobar frontotemporal y el efecto resultante en el comportamiento como función de la conectividad anormal.

Whiteside, D.J., Holland, N., Tsvetanov, K.A. et al. Synaptic density affects clinical severity via network dysfunction in syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration. *Nat Commun* 14, 8458 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44307-7>

Análisis genético del cromosoma X en personas con demencia por cuerpos de Lewy

El sexo influye en la prevalencia y los síntomas de la demencia por cuerpos de Lewy (LBD). Sin embargo, los estudios de asociación de todo el genoma suelen centrarse en las variantes autosómicas y excluyen los factores de riesgo específicos del sexo. **Ece Bayram, Paolo Reho, Irene Litvan y colegas** del *International LBD Genomics Consortium* abordaron esta brecha realizando un estudio de asociación de todo el cromosoma X utilizando datos de secuenciación del genoma completo de 2591 casos de LBD y 4391 controles. Identificaron un *locus* de riesgo significativo dentro del intrón 1 de MAP3K15 (rs141773145, razón de probabilidades = 2.42, intervalo de confianza del 95% = 1.65-3.56, valor $p = 7.0 \times 10^{-6}$) en casos de LBD femeninos condicionados para la dosis de APOE $\epsilon 4$. El *locus* incluye una región potenciadora que regula la expresión de MAP3K15 en células de la eminencia ganglionar derivadas de neuroesferas cultivadas primarias. Las pruebas de carga de variantes raras mostraron un enriquecimiento diferencial de mutaciones sin sentido en TEX13A en casos de LBD femeninos, que no alcanzaron la significación. Estos hallazgos respaldan los efectos específicos del sexo de los factores genéticos y un papel potencial del riesgo relacionado con el Alzheimer para las mujeres con LBD.

Bayram, E., Reho, P., Litvan, I. et al. Genetic analysis of the X chromosome in people with Lewy body dementia nominates new risk loci. *npj Parkinsons Dis.* 10, 39 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00649-7>

Enfermedad de Parkinson

Neuroimágenes y biomarcadores de fluidos en la enfermedad de Parkinson

Un desafío importante en la enfermedad de Parkinson es la variabilidad de los síntomas y las tasas de progresión, sustentada por la heterogeneidad de los procesos patológicos. Se necesitan con urgencia biomarcadores para un diagnóstico preciso, la estratificación de los pacientes, el seguimiento de la progresión de la enfermedad y el tratamiento preciso. Estos eran escasos anteriormente, pero recientemente se han desarrollado nuevos biomarcadores de fluidos e imágenes. **Angeliki Zarkali, George E. C. Thomas, Henrik Zetterberg y Rimona S. Weil** aportan nuevos enfoques de imágenes que muestran sensibilidad a la composición del tejido cerebral y examinan nuevos biomarcadores de fluidos que muestran especificidad para los procesos patológicos, incluidos los ensayos de amplificación de semillas y las vesículas extracelulares. Los autores también reflexionan sobre estos biomarcadores en el contexto de nuevos sistemas de estadificación biológica y de técnicas emergentes actualmente en desarrollo.

Zarkali, A., Thomas, G.E.C., Zetterberg, H. et al. Neuroimaging and fluid biomarkers in Parkinson's disease in an era of targeted interventions. Nat Commun 15, 5661 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-49949-9>

La proteómica plasmática identifica biomarcadores que predicen la enfermedad de Parkinson hasta 7 años antes de la aparición de los síntomas

La enfermedad de Parkinson es cada vez más frecuente. Progresiva desde la etapa premotora (caracterizada por síntomas no motores como el trastorno de conducta del sueño REM) hasta la etapa motora discapacitante. Necesitamos biomarcadores objetivos para las etapas tempranas/premotoras de la enfermedad para poder intervenir y ralentizar el proceso neurodegenerativo subyacente. **Jenny Hällqvist, Michael Bartl, Mohammed Dakna, Sebastian Schade, Paolo Garagnani y colegas** validaron un ensayo de espectrometría de masas multiplexada dirigida para muestras de sangre de pacientes con Parkinson motor recientemente diagnosticado (n = 99), individuos premotores con trastorno de conducta del sueño REM aislado (dos cohortes: n = 18 y n = 54 longitudinalmente) y controles sanos (n = 36). Un modelo de aprendizaje automático identifica con precisión a todos los pacientes de Parkinson y clasifica al 79% de los individuos premotores hasta 7 años antes del inicio de la enfermedad motora mediante el análisis de la expresión de ocho proteínas: precursor de granulina, serina peptidasa de lectina de unión a manano-2, chaperona del retículo endoplasmático-BiP, prostaglandin-H2-D-isomerasa, molécula de adhesión intercelular-1, complemento C3, inhibidor de la vía de señalización Dickkopf-WNT-3 e inhibidor de la proteasa plasmática-C1. Muchos de estos biomarcadores se correlacionan con la gravedad de los síntomas. Este panel sanguíneo específico indica eventos moleculares en etapas tempranas y podría ayudar a identificar a los participantes en riesgo para ensayos clínicos destinados a retrasar/prevenir la enfermedad de Parkinson motora.

Hällqvist, J., Bartl, M., Dakna, M. et al. Plasma proteomics identify biomarkers predicting Parkinson's disease up to 7 years before symptom onset. Nat Commun 15, 4759 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-48961-3>

Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson

La estimulación cerebral profunda puede mejorar el temblor, la bradicinesia, la rigidez y los síntomas axiales en pacientes con enfermedad de Parkinson. Potencialmente, la mejora de cada síntoma puede requerir la estimulación de diferentes tractos de sustancia blanca. **Nanditha Rajamani, Helen Friedrich, Konstantin Butenko, Till Dembek, Florian Lange y colegas**, estudiaron una gran cohorte de pacientes

(N = 237 de cinco centros) para identificar los tractos asociados con mejoras en cada uno de los cuatro dominios de síntomas. Las mejoras del temblor se asociaron con la estimulación de los tractos conectados a la corteza motora primaria y al cerebelo. Por el contrario, los síntomas axiales se asocian con la estimulación de los tractos conectados a la corteza motora suplementaria y al tronco encefálico. Las mejoras de la bradicinesia y la rigidez se asocian con la estimulación de los tractos conectados a las cortezas motora suplementaria y premotora, respectivamente. Los autores presentan un algoritmo que utiliza estos tractos de respuesta a los síntomas para sugerir parámetros de estimulación óptimos para la estimulación cerebral profunda en función de los perfiles de síntomas de cada paciente. La aplicación del algoritmo ilustra que una buena biblioteca de síntomas puede tener potencial para personalizar el tratamiento de estimulación en función de los síntomas que son más molestos en un paciente individual.

Rajamani, N., Friedrich, H., Butenko, K. et al. Deep brain stimulation of symptom-specific networks in Parkinson's disease. Nat Commun 15, 4662 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48731-1>

Estimulación cerebral profunda adaptativa crónica versus estimulación convencional en la enfermedad de Parkinson

La estimulación cerebral profunda (ECP) es una terapia ampliamente utilizada para la enfermedad de Parkinson (EP), pero carece de capacidad de respuesta dinámica a los estados clínicos y neuronales cambiantes. El control de retroalimentación podría mejorar la eficacia terapéutica, pero la estrategia de control óptima y los beneficios adicionales de la neuroestimulación "adaptativa" no están claros. **Carina R. Oehr, Stephanie Cernera, Lauren H. Hammer, Maria Shcherbakova, Jiengang Yao, Amelia Hahn, Sarah Wang, Jill L. Ostrem, Simon Little y Philip A. Starr** presentaron los resultados de un ensayo piloto cruzado, aleatorizado y ciego destinado a determinar los correlatos neuronales de signos motores específicos en personas con EP y la viabilidad de utilizar estas señales para impulsar la ECP adaptativa. Se reclutaron cuatro pacientes varones con EP de una población sometida a implantación de DBS para fluctuaciones motoras, y cada paciente recibió DBS adaptativa y DBS continua. Identificaron oscilaciones gamma arrastradas por estimulación en el núcleo subtalámico o la corteza motora como marcadores óptimos de estados dopaminérgicos altos *versus* bajos y sus signos motores residuales asociados en los cuatro pacientes. Luego demostraron una mejora de los síntomas motores y la calidad de vida con la estimulación adaptativa en comparación con la estimulación estándar clínicamente optimizada. Los resultados de este ensayo piloto resaltan la promesa de la neuroestimulación adaptativa personalizada en la EP basada en la selección de señales neuronales. Además, estos hallazgos proporcionan la base para futuros ensayos clínicos más amplios para evaluar la eficacia de la neuroestimulación adaptativa personalizada en la EP y otros trastornos neurológicos. Registro en ClinicalTrials.gov: NCT03582891.

Oehr, C.R., Cernera, S., Hammer, L.H. et al. Chronic adaptive deep brain stimulation versus conventional stimulation in Parkinson's disease: a blinded randomized feasibility trial. Nat Med (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03196-z>

NR-SAFE: un ensayo de seguridad aleatorizado y doble ciego de dosis altas de nicotinamida ribósido en la enfermedad de Parkinson

La terapia de reposición de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) con nicotinamida ribósido (NR) es prometedora para la enfermedad de Parkinson (EP) y otros trastornos neurodegenerativos. Sin embargo, la dosis óptima de NR sigue siendo desconocida y no se han probado dosis superiores a 2000 mg diarios en humanos. Para evaluar la seguridad de la terapia con NR en dosis altas, **Haakon Berven, Simon Kverneng, Erika Sheard, Mona Søgner y colegas** realizaron un ensayo de fase I, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, en un solo centro en 20 personas con EP, aleatorizadas 1:1 con NR 1500 mg dos veces al día (n = 10) o placebo (n = 10) durante cuatro semanas.

El ensayo se llevó a cabo en el Departamento de Neurología del Hospital Universitario Haukeland, Bergen, Noruega. El resultado primario fue la seguridad, definida como la frecuencia de eventos adversos moderados y graves. Los resultados secundarios fueron la tolerabilidad definida como la frecuencia de eventos adversos leves, el cambio en el metaboloma de NAD en sangre total y orina, y el cambio en la gravedad clínica de la EP, medida por MDS-UPDRS. Los 20 participantes completaron el ensayo. El ensayo cumplió con todos los resultados preespecificados. La terapia con NR fue bien tolerada sin eventos adversos moderados o graves, y sin diferencias significativas en los eventos adversos leves. La terapia con NR se asoció con una mejoría clínica de las puntuaciones totales de MDS-UPDRS. Sin embargo, este cambio también se asoció con un intervalo más corto desde la última dosis de levodopa. El NR aumentó en gran medida el metaboloma de NAD en sangre con un aumento de hasta 5 veces en los niveles de NAD⁺ en sangre. Si bien los receptores de NR mostraron un ligero aumento inicial en los niveles de homocisteína sérica, la integridad del grupo de donantes de metilo permaneció intacta. Estos resultados respaldan la ampliación del rango de dosis de NR en ensayos clínicos de fase II a 3000 mg por día, con un control de seguridad adecuado. Identificador de Clinicaltrials.gov: NCT05344404.

Berven, H., Kverneng, S., Sheard, E. et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. Nat Commun 14, 7793 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-43514-6>

El perfil metabólico revela biomarcadores circulantes asociados con la enfermedad de Parkinson incidente y prevalente

El perfil metabólico anterior al inicio de la enfermedad de Parkinson (EP) sigue sin estar claro. **Wenyi Hu, Wei Wang, Huan Liao, Gabriella Bulloch, Xiayin Zhang, Xianwen Shang y colegas** investigaron los metabolitos asociados con la EP incidente y prevalente y sus valores predictivos en los participantes del Biobanco del Reino Unido con datos metabolómicos y genéticos al inicio. Se cuantificó un panel de 249 metabolitos utilizando una plataforma analítica de resonancia magnética nuclear. La EP se determinó mediante la historia clínica autoinformada, los registros de admisión hospitalaria y los registros de defunción. Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox y modelos de regresión logística para investigar las asociaciones entre metabolitos y EP incidente y prevalente, respectivamente. Se utilizaron curvas de área bajo las características operativas del receptor (AUC) para estimar los valores predictivos de los modelos para EP futura. Entre 109 790 participantes sin EP al inicio, 639 (0.58 %) individuos desarrollaron EP después de un año desde el inicio durante un período de seguimiento medio de 12.2 años. Sesenta y ocho metabolitos se asociaron con EP incidente con significancia nominal ($P < 0.05$), abarcando lípidos, constituyentes lipídicos de subclases de lipoproteínas y proporciones de constituyentes lipídicos. Después de múltiples correcciones de prueba, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y los ácidos grasos omega-6 permanecieron significativamente asociados con EP incidente, y los PUFA fueron compartidos por EP incidente y prevalente. Además, 14 metabolitos se asociaron exclusivamente con la EP prevalente, incluidos aminoácidos, ácidos grasos, varias subclases de lipoproteínas y proporciones de lípidos. La adición de estos metabolitos a los factores de riesgo convencionales produjo un rendimiento predictivo comparable al del modelo basado en factores de riesgo. Estos hallazgos sugirieron que los perfiles metabólicos proporcionaron conocimiento adicional para comprender diferentes vías relacionadas con la EP antes y después de su aparición.

Hu, W., Wang, W., Liao, H. et al. Metabolic profiling reveals circulating biomarkers associated with incident and prevalent Parkinson's disease. npj Parkinsons Dis. 10, 130 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41531-024-00713-2>

El neurofilamento sérico indica una neurodegeneración acelerada y predice la mortalidad en la enfermedad de Parkinson en etapa avanzada

Las diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson (EP) se definen mediante criterios clínicos, mientras que la EP en etapa avanzada se caracteriza por la aparición de hitos de morbilidad y un rápido deterioro clínico. Según la evidencia neuropatológica, la degeneración en el sistema dopaminérgico ocurre principalmente en la etapa temprana de la EP, lo que plantea la pregunta de qué impulsa la progresión de la enfermedad en la EP en etapa avanzada. **Anika Frank, Jonas Bendig, Nils Schnalke, Lisa Klingelhofer, Heinz Reichmann, Katja Akgün, Tjalf Ziemssen y Björn H. Falkenburger** estudiaron si la EP en etapa avanzada se asocia con una mayor dinámica de neurodegeneración en lugar de una descompensación funcional utilizando el biomarcador sanguíneo de cadena ligera de neurofilamentos séricos (sNfL) como un indicador de la tasa de neurodegeneración. El estudio incluyó a 118 pacientes con EP en la etapa de transición y avanzada (duración mínima de la enfermedad de 5 años, duración media (DE) de la enfermedad de 15 (\pm 7) años). La presencia de hitos clínicos (alucinaciones, demencia, caídas recurrentes e ingreso a un asilo de ancianos) y la mortalidad se determinaron en función de la revisión de historias clínicas. Encontraron que la sNfL era mayor en pacientes que presentaban al menos un hito clínico y aumentaba con un mayor número de hitos (ρ de Spearman = 0.66, $p < 0.001$). Por encima de un valor de corte de 26.9 pg/ml, la muerte fue 13.6 veces más probable durante el período de seguimiento (IC del 95%: 3.53–52.3, $p < 0.001$), lo que corresponde a una sensibilidad del 85.0% y una especificidad del 85.7% (AUC 0.91, IC del 95%: 0.85–0.97). Se obtuvieron valores similares cuando se utilizó un percentil de corte ajustado por edad del 90% para sNfL. Estos hallazgos sugieren que la tasa de neurodegeneración en curso es mayor en la EP avanzada (según se define por la presencia de hitos de morbilidad) que en etapas más tempranas de la enfermedad.

Frank, A., Bendig, J., Schnalke, N. et al. Serum neurofilament indicates accelerated neurodegeneration and predicts mortality in late-stage Parkinson's disease. npj Parkinsons Dis. 10, 14 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00605-x>

Cadena ligera de neurofilamentos como mediador entre la mutación LRRK2 y la demencia en la enfermedad de Parkinson

Los niveles elevados de cadena ligera de neurofilamentos (NfL) se han asociado con la demencia en la enfermedad de Parkinson idiopática (iPD). **Dehao Yang, Haobo Xie, Sheng Wu, Chenxin Ying, Yiqun Chen, Yaoying Ge, Ruotong Yao, Kun Li, Zihan Jiang y Guangyong Chen** examinaron los cambios iniciales y longitudinales en los niveles de NfL en GBA-PD, SNCA-PD y LRRK2-PD e investigaron la asociación entre estas mutaciones genéticas, NfL y la demencia en la EP. Analizaron datos de la Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson (PPMI), incluidos 184 controles sanos (HC) y 617 PD categorizados como iPD ($n = 381$), LRRK2-PD ($n = 142$), GBA-PD ($n = 76$) y SNCA-PD ($n = 18$). Se utilizó un análisis de covarianza (ANCOVA) o modelos lineales de efectos mixtos para comparar los niveles basales o dinámicos de NfL entre los grupos. Luego exploraron la relación entre las mutaciones genéticas, los niveles séricos de NfL y la conversión a demencia mediante un análisis de mediación. Después de ajustar los factores de confusión, SNCA-PD exhibió niveles séricos basales de NfL más altos que iPD. En cuanto a los cambios longitudinales, SNCA-PD mostró la mayor tasa de aumento en los niveles estimados de NfL (2.43 pg/ml por año), mientras que LRRK2-PD experimentó la tasa de aumento más lenta (0.52 pg/ml por año). El análisis de mediación indicó que los cambios más altos en el nivel estimado de NfL se asociaron con un deterioro cognitivo más rápido ($\beta = 0.591$, $p = 0.026$). Específicamente, la relación entre LRRK2 y la demencia fue mediada por el cambio en el nivel estimado de NfL ($\beta = -0.717$, $p < 0.05$). Los cambios longitudinales en los niveles séricos de NfL pueden servir como un biomarcador para el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Además, en comparación con iPD, la progresión más lenta de la demencia en LRRK2-PD puede atribuirse parcialmente a un aumento más lento en los niveles de NfL.

Yang, D., Xie, H., Wu, S. et al. Neurofilament light chain as a mediator between LRRK2 mutation and dementia in Parkinson's disease. npj Parkinsons Dis. 9, 132 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00572-3>

Subtipos clínicos en pacientes con Parkinson y trastorno del sueño REM

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) muestran una amplia heterogeneidad en la presentación clínica, y los subtipos pueden surgir ya en las etapas prodrómicas de la enfermedad. El trastorno de conducta del sueño REM aislado (iRBD) es el marcador más específico de la EP prodrómica, pero los datos sobre la subtipificación clínica de los pacientes con iRBD siguen siendo escasos. **Aline Seger, Anja Ophey, Christopher E. J. Doppler y colegas** identificaron los subtipos de iRBD. Realizaron evaluaciones clínicas integrales en 66 pacientes con iRBD comprobado por polisomnografía, incluidas evaluaciones motoras y no motoras, y aplicaron un análisis de grupos de dos pasos. Además, compararon los grupos de iRBD con controles sanos emparejados y relacionaron la solución de grupo resultante con los volúmenes de materia gris cortical y subcortical mediante un análisis de morfometría basado en vóxeles. Identificaron dos subtipos distintos de pacientes en función de la función olfativa, la frecuencia electroencefalográfica dominante, la cantidad de sueño REM sin atonía, los síntomas depresivos, la duración de la enfermedad y las funciones motoras. Un grupo de iRBD (grupo I, inicio tardío - agresivo) se caracterizó por una mayor carga de síntomas no motores a pesar de una duración de la enfermedad más corta que el subtipo más benigno (grupo II, inicio temprano - benigno). Las funciones motoras fueron comparables entre los grupos. Los pacientes del grupo I eran significativamente mayores al inicio del iRBD y exhibieron una reducción generalizada del volumen de materia gris cortical en comparación con los pacientes del grupo II. Estos hallazgos sugieren la existencia de subtipos clínicos ya en la etapa prodrómica de la EP. Se justifican futuros estudios longitudinales que repliquen estos hallazgos e investiguen el riesgo del fenotipo más agresivo para la fenoc conversión temprana y el desarrollo de la demencia.

Seger, A., Ophey, A., Doppler, C.E.J. et al. *Clinical subtypes in patients with isolated REM sleep behaviour disorder*. *npj Parkinsons Dis.* 9, 155 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00598-7>

Microbiota intestinal en la enfermedad de Parkinson

Hiroshi Nishiwaki, Jun Ueyama, Mikako Ito, Tomonari Hamaguchi, Keiichi Takimoto y colegas estudiaron las características microbianas intestinales en la enfermedad de Parkinson (EP) en diferentes países mediante el metaanálisis de un conjunto de datos de secuenciación *shotgun* fecal de 94 pacientes con EP y 73 controles en Japón con cinco conjuntos de datos informados previamente de EE. UU., Alemania, China y Taiwán. Se establecieron ensayos GC-MS y LC-MS/MS para cuantificar los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y las poliaminas fecales, respectivamente. La α -diversidad aumentó en PD en seis conjuntos de datos. El análisis taxonómico mostró que la especie *Akkermansia muciniphila* aumentó en PD, mientras que las especies *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii* disminuyeron en PD. El análisis de la vía mostró que los genes en la biosíntesis de riboflavina y biotina disminuyeron notablemente en PD después de ajustar los factores de confusión. Cinco de las seis categorías en enzimas activas de carbohidratos (CAZymes) disminuyeron en PD. El análisis metabolómico de muestras fecales reveló que los SCFA y las poliaminas fecales disminuyeron significativamente en PD. Los genes en la biosíntesis de riboflavina y biotina se correlacionaron positivamente con las concentraciones fecales de SCFA y poliaminas. Las bacterias que explicaron la disminución de la biosíntesis de riboflavina en Japón, Estados Unidos y Alemania fueron diferentes a las de China y Taiwán. De manera similar, diferentes bacterias explicaron la disminución de la biosíntesis de biotina en los dos grupos de países. La disminución de los AGCC y las poliaminas reduce la capa de moco intestinal, lo que posteriormente facilita la formación de fibrillas de α -sinucleína anormales en el plexo neural intestinal en la EP, y también causa neuroinflamación en la EP.

Nishiwaki, H., Ueyama, J., Ito, M. et al. *Meta-analysis of shotgun sequencing of gut microbiota in Parkinson's disease*. *npj Parkinsons Dis.* 10, 106 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00724-z>

Esclerosis Múltiple

La presencia de CHIT1 en el momento del diagnóstico predice una progresión más rápida de la discapacidad y refleja una activación temprana de la microglia en la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por la heterogeneidad en la evolución de la enfermedad y la predicción de los resultados a largo plazo sigue siendo un gran desafío. **Jarne Beliën, Stijn Swinnen, Robbe D'hondt, Laia Verdú de Juan, Nina Dedoncker y colegas** investigaron cinco marcadores mieloides (CHIT1, CHI3L1, sTREM2, GPNMB y CCL18) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la punción lumbar diagnóstica en una cohorte longitudinal de 192 pacientes con EM. A través de modelos de efectos mixtos y de aprendizaje automático, demostraron que CHIT1 es un predictor sólido de una progresión más rápida de la discapacidad. El análisis integrativo de 11 muestras de secuenciación de ARN unicelular/nuclear de parénquima de LCR y 26 del sistema nervioso central (SNC) revela que CHIT1 se expresa predominantemente en la microglía ubicada en lesiones activas de EM y enriquecida para las vías del metabolismo de lípidos. Además, encontraron que la expresión de CHIT1 acompaña la transición de un estado celular homeostático a un estado celular más activado asociado a la EM en la microglía. La evaluación neuropatológica en tejido post-mortem de 12 pacientes con EM confirma la producción de CHIT1 por fagocitos cargados de lípidos en lesiones desmielinizantes activas, ya en etapas tempranas de la enfermedad. CHIT1 es un biomarcador temprano para una progresión más rápida de la discapacidad en la EM.

Beliën, J., Swinnen, S., D'hondt, R. et al. CHIT1 at diagnosis predicts faster disability progression and reflects early microglial activation in multiple sclerosis. Nat Commun 15, 5013 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-49312-y>

Esclerosis Lateral Amiotrófica

El Tofersen disminuye los niveles de neurofilamentos, lo que apoya la patogénesis de la variante p.D91A de SOD1 en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

El oligonucleótido antisentido tofersen ha estado recientemente disponible para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) causada por mutaciones en SOD1. La variante de SOD1 más común en todo el mundo es p.D91A (c.272A > C), cuya causalidad para la ELA es discutida cuando se encuentra en un estado heterocigoto. La razón es la alta frecuencia del alelo SOD1D91A en Europa, que supera el 1% en Finno-Escandinavia. **Jochen H. Weishaupt, Péter Körtvélyessy, Peggy Schumann, Ivan Valkadinov, Ute Weyen y colegas** presentaron la evolución clínica de la enfermedad y los resultados de la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) sérica del tratamiento de 11 pacientes homocigotos o heterocigotos para el alelo SOD1D91A hasta 16 meses con tofersen.

Tofersen disminuye los niveles séricos de neurofilamentos (sNfL), que están asociados con la tasa de progresión de la ELA, en los 6 pacientes con ELA homocigotos para SOD1D91A. Los autores observaron niveles significativamente más bajos de sNfL en los 5 pacientes heterocigotos para SOD1D91A. Los resultados indican que tanto la SOD1D91A monoalélica como la bialélica son dianas causalmente relevantes, con un tamaño de efecto posiblemente reducido de la SOD1D91Ahet.

El hallazgo es relevante para la toma de decisiones con respecto al tratamiento con tofersen, el asesoramiento a los pacientes y la inclusión de pacientes con SOD1D91A en ensayos farmacológicos. Hasta donde sabemos, el enfoque es conceptualmente nuevo, ya que proporciona evidencia de la causalidad de una variante de ELA basada en una respuesta de biomarcador a un tratamiento específico del gen.

Weishaupt, J.H., Körtvélyessy, P., Schumann, P. et al. Tofersen decreases neurofilament levels supporting the pathogenesis of the SOD1 p.D91A variant in amyotrophic lateral sclerosis patients. Commun Med 4, 150 (2024). <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00573-0>

Esquizofrenia

La FDA aprueba un nuevo fármaco para la esquizofrenia

El medicamento es el primero en décadas que tiene un modo de acción diferente al de los fármacos actuales, logrando un mejor alivio de los síntomas con menos efectos secundarios.

El fármaco, conocido como KarXT, se dirige a las proteínas del cerebro llamadas receptores muscarínicos, que transmiten señales neurotransmisoras entre las neuronas y otras células. La activación de estos receptores reduce la liberación de la dopamina, un mensajero del sistema nervioso que es fundamental para los síntomas característicos de la esquizofrenia, como las alucinaciones y los delirios. Pero la señalización muscarínica también modula otros circuitos cerebrales involucrados en la cognición y el procesamiento emocional. Este modo de acción proporciona a KarXT un efecto terapéutico más completo que otros tratamientos para la esquizofrenia, que principalmente reducen la actividad de la dopamina por sí solos.

En los ensayos clínicos, KarXT no sólo alivió los síntomas centrales de la esquizofrenia, sino que también mostró signos de mejora de la función cognitiva, al tiempo que evitaba muchos de los molestos efectos secundarios que se asociaban comúnmente con los antipsicóticos más antiguos.

KarXT es sólo el primero de muchos fármacos candidatos de próxima generación diseñados para interactuar con los receptores muscarínicos del cerebro. Varias terapias de seguimiento para la esquizofrenia ya están en ensayos clínicos o cerca de estarlo, y parecen prometedoras en cuanto a una mejor tolerabilidad y esquemas de dosificación más convenientes.

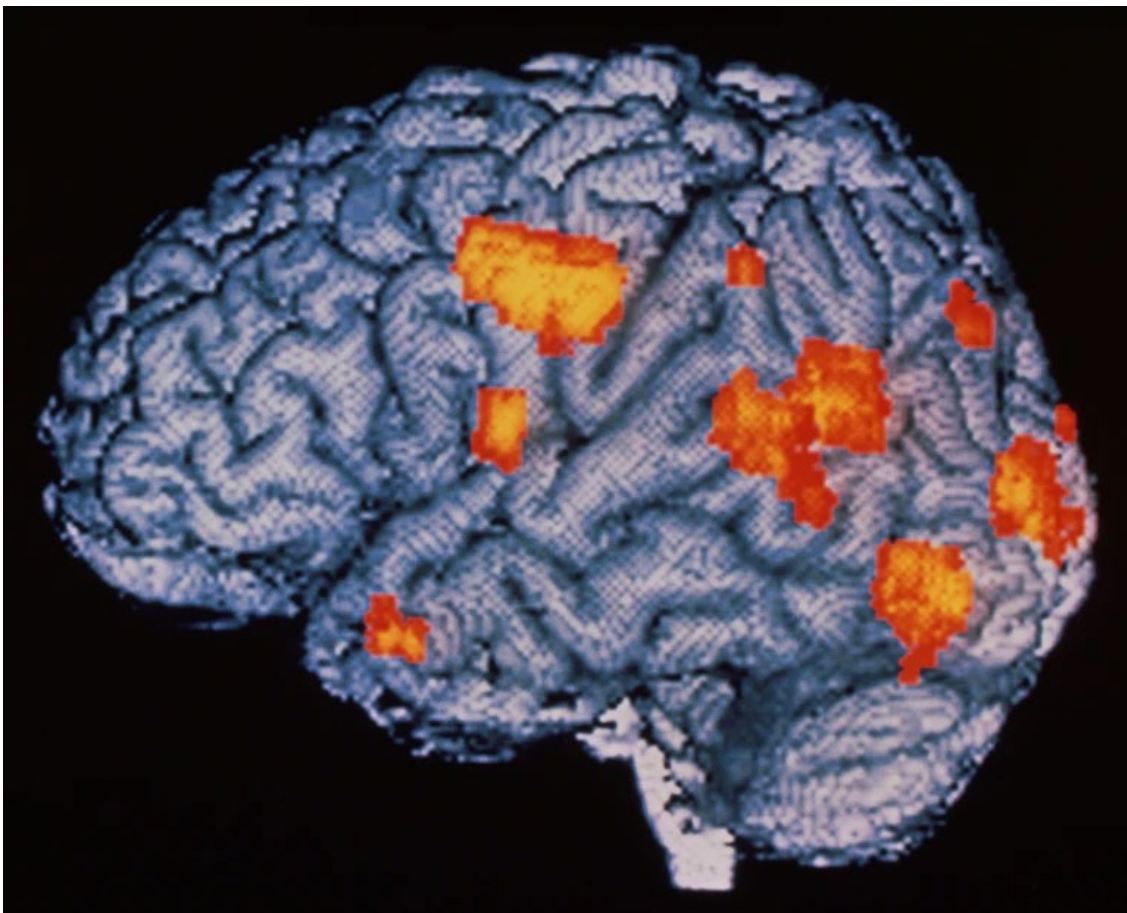
Este progreso está llevando a los médicos y desarrolladores de fármacos a imaginar un futuro en el que el tratamiento de la esquizofrenia se adapte más a las necesidades individuales, brindando una alternativa para las muchas personas que no se benefician de las terapias actuales o las abandonan debido a efectos secundarios intolerables.

KarXT tiene sus raíces en los inicios de la década de 1990, cuando los investigadores de Eli Lilly en Indianápolis, Indiana, comenzaron a desarrollar xanomelina, un agente activador muscarínico diseñado principalmente para mejorar la memoria en personas con enfermedad de Alzheimer, pero que también se ha explorado como un posible tratamiento para la esquizofrenia. Los ensayos demostraron que el fármaco ofrecía beneficios tanto antipsicóticos como cognitivos. Pero la xanomelina también causaba náuseas, vómitos y dolor de estómago (debido a que los receptores muscarínicos están activos tanto en el intestino como en el cerebro), lo que llevó a Lilly a dejar de lado el fármaco. Años más tarde, el ejecutivo de biotecnología **Andrew Miller** ideó una estrategia para revivir la terapia. Reconoció que administrar el agente activador muscarínico junto con otro compuesto que bloquea los efectos de la xanomelina fuera del cerebro podría mantener los beneficios cognitivos y antipsicóticos sin causar un malestar gastrointestinal grave. En 2009, Miller formó una empresa llamada Karuna Therapeutics, con sede en Boston, Massachusetts. Karuna combinó la xanomelina con un fármaco llamado trospio. Esta molécula bien conocida bloquea los receptores muscarínicos y no cruza la barrera hematoencefálica, lo que significa que previene selectivamente los efectos secundarios en el intestino sin interferir con la acción de la xanomelina en el cerebro.

En los ensayos clínicos, la píldora dos en uno superó al placebo en el alivio de los síntomas característicos de la esquizofrenia, sin el aumento de peso, la sedación o los problemas de movimiento que se asocian comúnmente con los antipsicóticos existentes. Los efectos secundarios de KarXT fueron principalmente trastornos intestinales, que tendían a resolverse después de una semana o dos de uso diario. También hubo fuertes signos de beneficio cognitivo, con indicaciones preliminares de que KarXT podría ayudar a mitigar síntomas como el embotamiento afectivo y la falta de motivación.

El fármaco tiene algunas deficiencias. Por un lado, requiere una administración dos veces al día, y los estudios indican que las pautas de dosificación más frecuentes están vinculadas a tasas más altas de

incumplimiento y abandono del tratamiento en personas con esquizofrenia. KarXT también viene con un precio previsto de aproximadamente 20 000 dólares estadounidenses por año, lo que genera inquietud entre los economistas de la salud sobre su relación coste-eficacia en comparación con las alternativas. A pesar de esto, la mayoría de los analistas de la industria predicen una fuerte demanda, con ventas anuales máximas proyectadas en miles de millones. Este potencial llevó a Bristol Myers Squibb (BMS) en Princeton, Nueva Jersey, a adquirir Karuna por aproximadamente 14 000 millones de dólares este año. Otros fabricantes de fármacos también están viendo el valor de actuar sobre los receptores muscarínicos y están siguiendo diversas estrategias para mejorar el perfil de KarXT. Algunos están desarrollando fórmulas con esquemas de dosificación más convenientes. Otros se están centrando en una mayor selectividad de los objetivos, para diseñar moléculas que activen sólo receptores muscarínicos específicos, ya sea el receptor M1, vinculado a los beneficios cognitivos, o el receptor M4, que sustenta los efectos antipsicóticos, pero no ambos, como lo hace KarXT. Uno de esos fármacos candidatos, un agente selectivo de M4 llamado emraclidina, parece tener efectos antipsicóticos similares a los de KarXT, con una mejor tolerabilidad. Sin embargo, ofrece potencialmente menos beneficios cognitivos, según las primeras pruebas clínicas.



Destellos de actividad (rojos y amarillos; coloreados artificialmente) iluminan el cerebro de una persona que sufre alucinaciones causadas por esquizofrenia. Crédito: Wellcome Centre Human Neuroimaging/Science Photo Library

Elie Dolgin. Nature 634, 276-277 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03123-9>

Patrones genómicos en el cerebro de los esquizofrénicos: Las mutaciones somáticas no codificantes probablemente contribuyan al desarrollo de la esquizofrenia

Las mutaciones de la línea germinal humana (cambios genéticos en un óvulo o un espermatozoide) se heredan, están presentes en todas las células y desempeñan funciones en el desarrollo temprano, mientras que las mutaciones somáticas surgen post-cigóticas y pueden o puede que no afecten las trayectorias de desarrollo. Las neuronas acumulan cientos a miles de mutaciones somáticas a lo largo del desarrollo, con distintos procesos y tasas de mutación que ocurren en varias etapas del desarrollo. Los estudios de secuenciación del genoma completo que caracterizan el mosaicismo somático en el desarrollo temprano del cerebro humano indican que la tasa de mutación es relativamente baja durante la pregastrulación temprana (las primeras 2 semanas después de la fertilización) pero aumenta sustancialmente durante la neurogénesis tardía en el período prenatal (a partir de las 22 semanas de gestación), principalmente debido al daño oxidativo. **Maury et al.** informan que las mutaciones somáticas en los cerebros de individuos con esquizofrenia ocurrieron durante la neogénesis. Esto sugiere que los factores intrauterinos podrían influir en los mecanismos mutacionales y el desarrollo cerebral en el útero.

Las mutaciones de la línea germinal modulan el riesgo de desarrollar esquizofrenia (SCZ). Se sabe mucho menos sobre el papel de las mutaciones somáticas en mosaico en el contexto de la SCZ. La secuenciación profunda (239x) del genoma completo (WGS) de las neuronas cerebrales de 61 casos de SCZ y 25 controles post-mortem identificó mutaciones que ocurrieron durante la neurogénesis prenatal. Los casos de SCZ mostraron variantes somáticas aumentadas en la cromatina abierta, con un aumento de transversiones de CpG en mosaico (CpG>GpG) y mutaciones T>G en los sitios de unión de factores de transcripción (TFBS) superpuestos a la cromatina abierta, un resultado que no se observó en los controles. Algunas de estas variantes alteran la expresión genética, incluidos los genes de riesgo de SCZ y los genes involucrados en el desarrollo neurológico. Aunque estos procesos mutacionales pueden reflejar una diferencia en los factores indirectamente involucrados en la enfermedad, el aumento de las mutaciones somáticas en los TFBS del desarrollo también podría contribuir potencialmente a la SCZ.

Maury EA, Jones A, Seplyarskiy V, Nguyen TTL, Rosenbluh C, Bae T, Wang Y, Abyzov A, Khoshkhou S, Chahine Y, Zhao S, Venkatesh S, Root E, Voloudakis G, Roussos P; Brain Somatic Mosaicism Network; Park PJ, Akbarian S, Brennand K, Reilly S, Lee EA, Sunyaev SR, Walsh CA, Chess A. Somatic mosaicism in schizophrenia brains reveals prenatal mutational processes. Science. 2024 Oct 11;386(6718):217-224. doi: 10.1126/science.adq1456. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39388546; PMCID: PMC11490355.*

Depresión

La estimulación cerebral en casa ayuda a combatir la depresión

La estimulación cerebral suave con un dispositivo similar a un gorro de natación podría ser un tratamiento útil para algunas formas de depresión en casa. La terapia no invasiva, conocida como estimulación transcraneal con corriente continua (tDCS), está diseñada para estimular áreas del cerebro vinculadas con la regulación del estado de ánimo y aplica una corriente eléctrica débil e indolora a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo. Los participantes del ensayo clínico que recibieron tDCS mostraron una mayor reducción de los síntomas depresivos que un grupo de control, sin necesidad de visitas a una clínica especializada.

La estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) se ha propuesto como un nuevo tratamiento para el trastorno depresivo mayor (TDM). **Rachel D. Woodham y colegas** de la *School of*

Psychology, University of East London, en Reino Unido, realizaron un ensayo de superioridad aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, totalmente remoto y controlado con placebo de 10 semanas de duración con estimulación transcraneal con corriente directa en el TDM. Los participantes tenían 18 años o más y presentaban TDM en un episodio depresivo actual de gravedad al menos moderada, medido con la escala de valoración de la depresión de Hamilton (media = 19.07 ± 2.73). Se asignó aleatoriamente a un total de 174 participantes (120 mujeres, 54 hombres) a tratamiento activo ($n = 87$, edad media = 37.09 ± 11.14 años) o simulado ($n = 87$, edad media = 38.32 ± 10.92 años). La tDCS consistió en cinco sesiones por semana durante 3 semanas, luego tres sesiones por semana durante 7 semanas en un ensayo de 10 semanas, seguido de una fase abierta de 10 semanas. Cada sesión duró 30 minutos; el ánodo se colocó sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el cátodo sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha (tDCS activa 2 mA y tDCS simulada 0 mA, con breves aumentos y descensos para imitar la estimulación activa). Como resultado primario, los síntomas depresivos mostraron una mejoría significativa cuando se midieron utilizando la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton: mejoría activa de 9.41 ± 6.25 puntos (media de 10 semanas = 9.58 ± 6.02) y mejoría simulada de 7.14 ± 6.10 puntos (media de 10 semanas = 11.66 ± 5.96) (intervalo de confianza del 95% = 0.51–4.01, $P = 0.012$). No hubo diferencias en las tasas de interrupción. En resumen, un tratamiento tDCS domiciliario de 10 semanas con supervisión remota en el TDM mostró una alta eficacia, aceptabilidad y seguridad. Registro en ClinicalTrials.gov: NCT05202119.

Woodham, R.D., Selvaraj, S., Lajmi, N. et al. Home-based transcranial direct current stimulation treatment for major depressive disorder: a fully remote phase 2 randomized sham-controlled trial. *Nat Med* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03305-y>

Trastorno de Ansiedad

Descubrimiento genético y perspectivas biológicas sobre los trastornos de ansiedad a partir de un estudio de asociación de genoma multiancestro a gran escala

Aprovechando la información de más de 1.2 millones de participantes, incluidos 97 383 casos, **Eleni Friligkou, Solveig Løkhammer, Brenda Cabrera-Mendoza, Jie Shen y colegas** investigaron la genética de los trastornos de ansiedad en cinco grupos continentales. A través de estudios de asociación genómica a nivel de ascendencia específica y a nivel de ascendencia cruzada, identificaron 51 *loci* asociados con la ansiedad, 39 de los cuales eran nuevos. Además, las puntuaciones de riesgo poligénico derivadas de individuos de ascendencia europea se asociaron con la ansiedad en grupos africanos, americanos mestizos y asiáticos orientales. La heredabilidad de la ansiedad se enriqueció con genes expresados en el sistema límbico, la corteza cerebral, el cerebelo, el metencéfalo, la corteza entorrinal y el tronco encefálico. Los análisis a nivel de transcriptoma y proteoma destacaron 115 genes asociados con la ansiedad a través de la regulación específica del cerebro y entre tejidos. La ansiedad también mostró correlaciones genéticas globales y locales con la depresión, la esquizofrenia y el trastorno bipolar y una pleiotropía generalizada con varios dominios de la salud física.

Friligkou, E., Løkhammer, S., Cabrera-Mendoza, B. et al. Gene discovery and biological insights into anxiety disorders from a large-scale multi-ancestry genome-wide association study. *Nat Genet* 56, 2036–2045 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01908-2>

Trastornos del Sueño

Sueño reparador de grandes daños

El cerebro recurre al sueño profundo para curarse de una lesión potencialmente mortal. Un ataque cardíaco libera células inmunes que estimulan las neuronas del sueño, lo que conduce a un sueño reparador. Las células inmunes se dirigen al cerebro y promueven el sueño profundo después de un ataque cardíaco, según un nuevo estudio en el que participaron ratones y humanos. Este sueño profundo ayuda a la recuperación al aliviar la inflamación en el corazón. Los hallazgos, publicados en *Nature* por **Pacific Huynh y colegas** del Instituto de Investigación Cardiovascular, de la Facultad de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, del Departamento de Medicina, Cardiología, del Instituto del Cerebro Friedman, del Departamento de Neurociencias de la Familia Nash, y del Instituto Marc y Jennifer Lipschultz de Inmunología de Precisión de la Facultad de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, podrían ayudar a orientar el cuidado de las personas después de un ataque cardíaco.

Los científicos saben desde hace mucho tiempo que el sueño y la salud cardiovascular están relacionados. Las personas que duermen mal tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión, por ejemplo, que las que duermen profundamente. Pero se ha investigado menos cómo afecta la enfermedad cardiovascular al sueño. Para saber más, los autores indujeron ataques cardíacos en ratones e investigaron las ondas cerebrales de los animales. Los investigadores descubrieron que estos ratones pasaban mucho más tiempo en el sueño de ondas lentas (una etapa del sueño profundo que se ha asociado con la curación) que los ratones que no habían sufrido un ataque cardíaco. A continuación, los autores intentaron comprender qué estaba causando ese efecto. Un lugar obvio para buscar era el cerebro, que controla el sueño. Después de un ataque cardíaco, las células inmunes desencadenan una explosión masiva de inflamación en el corazón y los investigadores se preguntaron si estos cambios inmunológicos también ocurrían en el cerebro. El equipo descubrió que, después del ataque cardíaco de un ratón, las células inmunes llamadas monocitos inundaban su cerebro. Estas células produjeron grandes cantidades de una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF), que es un importante regulador de la inflamación y también promueve el sueño. Para confirmar que estas células estaban relacionadas con el aumento del sueño, los investigadores evitaron que los monocitos se acumularan en los cerebros de los roedores. Como resultado, los ratones ya no tenían este aumento en el sueño de ondas lentas después de su ataque cardíaco, lo que respalda la teoría de que la afluencia de monocitos al cerebro contribuye al aumento del sueño posterior al ataque cardíaco. Experimentos similares confirmaron el papel del TNF como mensajero para las células cerebrales que inducen el sueño.

Para comprender el propósito del sueño adicional, los investigadores interrumpieron repetidamente el sueño de ondas lentas en ratones que habían tenido un ataque cardíaco. El equipo descubrió que estos ratones tenían más inflamación tanto en el cerebro como en el corazón, y tenían un pronóstico mucho peor que los ratones a los que se les permitió dormir sin interrupciones después de un ataque cardíaco. Los autores también estudiaron a personas que habían sufrido un síndrome coronario agudo, un término que se utiliza para referirse a afecciones, como el infarto de miocardio, que se producen por una reducción repentina del flujo sanguíneo al músculo cardíaco. Quienes informaron de que habían dormido mal en las semanas posteriores a un episodio de este tipo tenían un mayor riesgo de sufrir infartos de miocardio y otros problemas cardiovasculares graves en los dos años siguientes que quienes habían dormido bien.

En vista de los resultados, los médicos deben informar a los pacientes de la importancia de dormir bien por la noche después de un infarto de miocardio. Esto también debería tenerse en cuenta en el hospital, donde lo ideal sería que las pruebas y los procedimientos se realizaran durante el día para minimizar las interrupciones del sueño. Los resultados ponen de relieve la relación bidireccional entre el sueño y el sistema inmunitario.

Mariana Lenharo. Nature 635, 18 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03491-2>

Huynh, P. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08100-w> (2024).

Trastornos de Adicción

Circuitos de Adicción

La adicción a las drogas es un trastorno crónico con recaídas, y se ha dedicado una cantidad significativa de investigación a comprender los factores que contribuyen al desarrollo, la pérdida de control y la persistencia de las conductas adictivas compulsivas. **Matthew W Feltenstein, Ronald E See y Rita A Fuchs** proporcionan una descripción general de varias teorías de la adicción a las drogas de abuso y la neurobiología involucrada en elementos del ciclo de la adicción. Se dedica un enfoque específico al papel de la vía mesolímbica en el refuerzo agudo de la droga y el uso ocasional de drogas, el papel de la vía mesocortical y las áreas asociadas (por ejemplo, el estriado dorsal) en la escalada/dependencia, y la contribución de estas vías y circuitos asociados a las respuestas condicionadas, el ansia por la droga y la pérdida de control conductual que pueden ser la base de la recaída en la droga. Al mejorar la comprensión de los factores neurobiológicos que median la adicción a las drogas, la investigación preclínica y clínica continua ayudará al desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas que puedan servir como estrategias de tratamiento efectivas a largo plazo para las personas dependientes de las drogas.

Feltenstein MW, See RE, Fuchs RA. Neural Substrates and Circuits of Drug Addiction. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021;11(4):a039628. Published 2021 Apr 1. doi:10.1101/cshperspect.a039628

Epigenética de la adicción a las drogas

Los trastornos por consumo de sustancias (SUD) son enfermedades cerebrales crónicas que se caracterizan por transiciones del consumo recreativo al compulsivo de drogas y un deseo aberrante de consumir drogas que persiste durante meses o años después de lograr la abstinencia. La transición al consumo compulsivo de drogas implica que se está produciendo plasticidad, lo que altera la fisiología del cerebro para precipitar estados adictivos. Los fenómenos epigenéticos representan una variada orquesta de mecanismos de ajuste transcripcional que, en respuesta a estímulos ambientales, crean y mantienen resultados fisiológicos mediados por la expresión genética. Por lo tanto, los mecanismos epigenéticos representan un marco regulador convergente a través del cual puede surgir la plasticidad necesaria para alcanzar un estado adictivo y luego persistir mucho después de que se haya terminado el consumo de drogas. **Andrew F Stewart, Sasha L Fulton e Ian Maze** presentan conceptos básicos de la epigenética, como la arquitectura de la cromatina, las histonas y sus modificaciones postraduccionales, la metilación del ADN, los ARN no codificantes y los factores de transcripción, junto con los métodos para su investigación y luego examinan las implicaciones de estos mecanismos en los trastornos por consumo de sustancias, con especial atención a la plasticidad neuroepigenética mediada por la cocaína en múltiples modelos conductuales de adicción.

Los mecanismos neuroepigenéticos regulan las respuestas transcripcionales coordinadas para transducir los estímulos ambientales en cambios funcionales en la producción celular. El uso estándar de la epigenética es el conjunto de mecanismos que conducen a cambios funcionales hereditarios estables en la expresión génica causados por la modulación de la expresión génica, en lugar de alteraciones en la secuencia de ADN. Esta definición incluye aquellos efectos que pueden transmitirse entre generaciones o a través de múltiples generaciones de descendientes. Por ejemplo, en el caso de la cocaína, varios estudios han confirmado que la exposición paterna a la cocaína influye en la conducta basada en la recompensa en la descendencia a través de procesos epigenéticos, incluida una mayor susceptibilidad a conductas motivadas por la droga, la memoria/cognición y medidas afectivas como el estado de ánimo o la ansiedad.

El trastorno por consumo de sustancias (SUD) es una enfermedad neuropsiquiátrica crónica y recurrente que se caracteriza por el abuso de sustancias psicoactivas a pesar de las consecuencias negativas, incluido el deterioro de la salud mental, física o social. Incluso dentro del subconjunto de personas afectadas que pueden lograr la abstinencia, entre el 40% y el 60% de quienes se recuperan de un SUD recaerán en un plazo de 27 meses. Estas estadísticas resaltan la naturaleza persistente del SUD, que puede durar toda la vida. Es importante destacar que no todas las personas que consumen

sustancias adictivas desarrollarán una dependencia. A partir de estudios tempranos con gemelos e informes de vinculación familiar, el componente hereditario de la vulnerabilidad al SUD se estima en aproximadamente el 50%. El resto del riesgo de SUD está determinado por una interacción compleja de la composición genética y los factores ambientales. La transición del consumo de drogas recreativas al abuso crónico de sustancias psicoactivas está impulsada por adaptaciones neuroplásticas en los circuitos neuronales del sistema de procesamiento de recompensas del cerebro.

Clínicamente, el consumo de drogas puede entenderse como un ciclo iterativo de comportamiento que progresa desde la intoxicación hasta la abstinencia y, más tarde, hasta la preocupación y la actividad compulsiva. Estas etapas recurrentes están impulsadas por cambios neuroplásticos en circuitos cerebrales específicos que subyacen a diferentes aspectos del aprendizaje y la motivación basados en la recompensa. El ciclo se inicia con el consumo de drogas psicoactivas y está impulsado por los efectos de refuerzo agudo de estas sustancias en sus sitios de acción primarios, lo que provoca cambios en la transmisión de dopamina en los ganglios basales, incluido el área tegmental ventral (ATV), el núcleo dopaminérgico principal del cerebro, y el núcleo accumbens (NAc), que recibe la entrada dopaminérgica del ATV e integra estas señales con la información que proviene de la corteza para mediar en conductas dirigidas a objetivos.

Con el tiempo, las malas adaptaciones en estas regiones cerebrales clave pueden promover la escalada del consumo de drogas hasta el abuso compulsivo y la dependencia, reclutando otras estructuras cerebrales corticales y límbicas para precipitar un ciclo de afecto negativo durante la abstinencia, preocupación continua y conductas de búsqueda de drogas que pueden resultar en una recaída. El objetivo final de la investigación sobre la adicción es, por lo tanto, identificar y caracterizar los impulsores moleculares de estas alteraciones funcionales en los circuitos de recompensa para aprovechar mejor estos fenómenos para terapias específicas para el trastorno por consumo de drogas en entornos clínicos. En este proceso, multitud de factores epigenéticos juegan un papel fundamental.

Stewart AF, Fulton SL, Maze I. Epigenetics of Drug Addiction. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021;11(7):a040253. Published 2021 Jul 1. doi:10.1101/cshperspect.a040253

Trastornos Cerebrovasculares

Factores de riesgo de Ictus

El accidente cerebrovascular se ha convertido en un problema grave en los Estados Unidos, ya que más de 795 000 personas en ese país sufren un derrame cerebral cada año. Aproximadamente 610 000 de ellos son accidentes cerebrovasculares por primera vez, mientras que 185 000 se producen en pacientes que ya han tenido un derrame cerebral antes. El accidente cerebrovascular también es responsable de aproximadamente 140 000 muertes en los EE. UU. cada año, lo que representa aproximadamente una de cada veinte muertes en el país. Esto lo convierte en la quinta causa principal de muerte en los Estados Unidos. Si se tienen en cuenta los costes de los servicios de atención médica, los medicamentos y los días de trabajo perdidos, el coste anual total del accidente cerebrovascular en los EE. UU. es de aproximadamente 34 mil millones de dólares. También es la principal causa de discapacidad a largo plazo.

Es más probable que el accidente cerebrovascular ocurra a una edad avanzada, pero puede suceder en cualquier momento. En 2009, el 34% de las personas que fueron hospitalizadas por un accidente cerebrovascular tenían menos de 65 años. La raza y la etnia contribuyen a las diferencias en las tendencias de los accidentes cerebrovasculares: los riesgos de sufrir un primer accidente cerebrovascular son dos veces más altos en los afroamericanos que en los caucásicos. Los afroamericanos también sufren la tasa más alta de muertes por accidentes cerebrovasculares en los EE. UU. Sin embargo, las tasas de mortalidad por accidentes cerebrovasculares han disminuido en todas las razas y etnias, excepto en las poblaciones hispanas, en las que las tasas de mortalidad por accidentes cerebrovasculares han aumentado desde 2013. Estadísticamente, las mujeres también

tienen un mayor riesgo de sufrir una muerte relacionada con un accidente cerebrovascular que los hombres. En promedio, las mujeres representan seis de cada diez personas que mueren debido a accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. Hay múltiples razones para este mayor riesgo. Una de ellas es que las mujeres en promedio viven más que los hombres, y la mayor esperanza de vida promedio aumenta las probabilidades de que sufran un accidente cerebrovascular. Otros factores de riesgo únicos que enfrentan las mujeres incluyen presión arterial alta durante el embarazo y presión arterial alta causada por ciertas formas de medicamentos anticonceptivos. También son más propensas a experimentar depresión y ansiedad, y a menudo informan niveles más altos de estrés que los hombres. Todos estos factores aumentan el riesgo general de accidente cerebrovascular en las mujeres. Las tendencias observadas entre las razas tanto en hombres como en mujeres también se observan cuando se analiza específicamente a las mujeres. Las mujeres afroamericanas tienen, de promedio, el doble de probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular que las mujeres caucásicas. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), esto se debe a una mayor prevalencia de presión arterial alta, obesidad y diabetes en las mujeres afroamericanas. Estas estadísticas muestran que, en todos los grupos demográficos, el accidente cerebrovascular es un desarrollo médico extremadamente frecuente que debe abordarse.

Dos tipos específicos de accidente cerebrovascular constituyen la gran mayoría de los casos de accidente cerebrovascular. Los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos son causados por la ruptura de un vaso sanguíneo dentro del cerebro, y los accidentes cerebrovasculares isquémicos son causados por el bloqueo de una arteria en el cerebro; ambas afecciones causan hipoxia local que daña el tejido cerebral. Aunque ambos son graves y prevalentes, los accidentes cerebrovasculares isquémicos son más comunes y representan el 87% de todos los accidentes cerebrovasculares en los EE. UU. Los bloqueos en el accidente cerebrovascular isquémico generalmente son causados por coágulos de sangre que se alojan en una de las arterias del cerebro. Actualmente, el activador tisular del plasminógeno (tPA), un fármaco trombolítico que descompone el coágulo, es el único tratamiento aprobado por la FDA para el tratamiento del ictus isquémico. Sin embargo, el paciente que sufre un ictus debe recibir este tratamiento dentro de las 4.5 horas siguientes al inicio de los síntomas del ictus. El tratamiento con tPA fuera de este período terapéutico puede provocar una transformación hemorrágica, que puede causar daños adicionales al cerebro. Si el paciente no llega al hospital dentro del período de tiempo apropiado para el tratamiento con tPA, existen otras opciones de tratamiento si el coágulo no se elimina por sí solo, incluida una trombectomía para eliminar físicamente el coágulo. También se pueden administrar tratamientos preventivos, como anticoagulantes y fármacos para reducir la presión arterial y el colesterol, ya que existe un mayor riesgo de sufrir un segundo ictus inmediatamente después del ictus inicial. La administración rápida de estos tratamientos puede ayudar a reducir los efectos de las discapacidades que puede causar el ictus. Las discapacidades comunes posteriores a un accidente cerebrovascular incluyen deficiencias motoras como hemiparesia (debilidad del lado izquierdo o derecho del cuerpo), hemiplejía (parálisis del lado izquierdo o derecho del cuerpo) y paresia facial central. También son comunes los trastornos del lenguaje y del habla, como la afasia global o mixta (deterioro de la comprensión del lenguaje) y la disartria (deterioro del habla). Otras discapacidades incluyen niveles alterados de conciencia, visión deteriorada y disminución del flujo sanguíneo a partes del cerebro. Todas estas discapacidades tienen efectos drásticos en la calidad de vida de los pacientes con accidente cerebrovascular.

En general, los tratamientos disponibles para el accidente cerebrovascular isquémico son extremadamente limitados y se deben realizar más investigaciones para explorar no solo el tratamiento de la afección cuando el paciente llega al hospital, sino también las posibles vías de recuperación después del evento.

Clasificación del accidente cerebrovascular

En 2005, se realizó un estudio para identificar y categorizar mejor las causas del accidente cerebrovascular isquémico. Un sistema de clasificación de causas de accidente cerebrovascular comúnmente utilizado se denomina *Trial of Org 10172 Acute Stroke Treatment (TOAST)*. El método propuesto en el estudio se denominó clasificación *Stop Stroke Study-TOAST (SSS-TOAST)*. Los 50 participantes del estudio se sometieron a diferentes técnicas de diagnóstico por imágenes para asignar la probabilidad de que sus afecciones condujeran a un accidente cerebrovascular. Las probabilidades se clasificaron como “evidentes, probables o posibles” para la propensión de cada condición a causar un ACV, con base en un parámetro llamado razón de probabilidad positiva (PLR),

que “se utilizó para describir la fuerza de las asociaciones entre las características clínicas y de imagen y los mecanismos particulares del ACV”. Matemáticamente, la PLR se definió como “la probabilidad de que una persona con un subtipo de ACV dado presente una característica clínica o de imagen particular por la probabilidad de que una persona sin dicho mecanismo presente las mismas características clínicas o de imagen”. Estadísticamente, no hubo una diferencia significativa entre el sistema de clasificación TOAST y el sistema de clasificación SSS-TOAST.

En 2011, se publicó un nuevo método para asignar causalidad del ACV que examinó la fiabilidad del sistema de Clasificación Causativa del ACV (CCS). En el estudio, veinte miembros del Consorcio Internacional de Genética del ACV evaluaron de forma independiente a los mismos 50 pacientes con ACV a través de resúmenes de casos abstractos. Al comparar los valores Kappa (que se utilizan para medir la confiabilidad entre evaluadores) obtenidos por CCS con los obtenidos por otros sistemas de clasificación, incluido TOAST, se encontró que CCS era el más fiable. Sin embargo, tanto CCS como TOAST están bien establecidos y todavía se usan comúnmente para clasificar las causas de ACV. No son intercambiables, ya que requieren diferentes datos y criterios, pero se ha encontrado que los dos sistemas están de acuerdo aproximadamente el 70% del tiempo.

La clasificación fiable de las causas directas del ACV isquémico podría conducir a un mejor tratamiento y resultados médicos de la afección. Con evaluaciones más precisas de la causalidad del ACV, las terapias se pueden adaptar mejor para prevenir o tratar el ACV isquémico y sus secuelas.

Factores de riesgo

Se ha demostrado que muchas condiciones patológicas y conductuales contribuyen a un mayor riesgo de sufrir un ACV. Estos factores incluyen, entre otros, la dieta, el hábito de fumar, la hipertensión y la diabetes. Muchos de estos factores de riesgo tienen un efecto negativo sobre el sistema cardiovascular, que suele ser la mejor forma de evaluar el riesgo de ictus.

Se han establecido relaciones entre una tasa creciente de ictus en poblaciones más jóvenes (menores de 50 años) y los factores de riesgo tradicionales observados en pacientes mayores de 50 años, incluyendo afecciones como hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes. Estas afecciones y su relación con el ictus en pacientes jóvenes no han sido tan ampliamente investigadas en la literatura. Esto se debe a que en pacientes más jóvenes existen factores de riesgo específicos o patologías subyacentes como el síndrome antifosfolípido (que se encuentra comúnmente en mujeres menores de 50 años) que son un tema de mayor investigación en este grupo de edad. Se ha observado una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales en víctimas jóvenes de ictus. Los aumentos más dramáticos se observaron en la hipercolesterolemia y la hipertensión en edades entre 35 y 44 años tanto para hombres como para mujeres. También se ha observado un aumento dramático en el desarrollo de dos factores de riesgo de ictus en el mismo grupo de edad. Sin embargo, cabe señalar que uno de los factores de riesgo implicados en esas estadísticas era el tabaquismo, lo que significa que en el caso de los fumadores sólo tenía que manifestarse un factor de riesgo patológico para que hubiera dos factores de riesgo presentes. Hay un exceso de mortalidad en todos los grupos de edad en general para las víctimas jóvenes de ACV, pero, nuevamente, en individuos de 35 a 50 años de edad, hay un aumento significativo del exceso de mortalidad. Es difícil establecer algún tipo de causalidad directa a partir de la información considerada, pero ciertamente hay una correlación entre el aumento de ACV en pacientes más jóvenes y el aumento de la prevalencia de factores de riesgo particulares a edades más tempranas que no debe ignorarse.

Un estudio que examinó la patología del accidente cerebrovascular incluyó información sobre los factores de riesgo de los pacientes con accidente cerebrovascular que fueron evaluados. Examinaron a 27 pacientes a los que se les había diagnosticado un accidente cerebrovascular isquémico agudo, todos ellos de entre 65 y 75 años de edad. De los 27 pacientes, 22 tenían hipertensión, que fue el factor de riesgo más común observado en el estudio. El siguiente factor de riesgo más común fue la fibrilación auricular, que se observó en 14 pacientes, seguida de la hipercolesterolemia en 10 pacientes, la enfermedad de la arteria coronaria en 9 pacientes y la diabetes en 8 pacientes. El estudio también examinó los antecedentes familiares de eventos isquémicos cerebrovasculares de la familia de cada paciente y descubrió que 6 de las familias de los pacientes tenían antecedentes de estos

eventos. También se registraron las muertes; 15 de los pacientes murieron dentro de los tres días posteriores al inicio del accidente cerebrovascular isquémico, 4 murieron entre cuatro y siete días después y 8 murieron ocho o más días después del accidente cerebrovascular isquémico. El estudio denominó varias afecciones como "predictores" de mortalidad temprana, siendo el coma el más común de estos predictores. Otros factores incluyeron hipertensión no controlada, diabetes y síndrome coronario agudo. Como se mencionó anteriormente, es difícil asignar una causalidad específica entre los accidentes cerebrovasculares que ocurrieron y los factores de riesgo involucrados, especialmente porque muchos de los pacientes pueden haber sufrido múltiples factores de riesgo a la vez. El estudio también sufre de un tamaño de muestra relativamente pequeño, lo que significa que algunos de los resultados pueden no ser generalizables a una población más grande. Sin embargo, los hallazgos del estudio son consistentes con otros que encuentran una correlación entre el accidente cerebrovascular y varios de los factores de riesgo evaluados, como la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes.

Un estilo de vida sedentario también puede contribuir a mayores riesgos de accidente cerebrovascular. Se ha demostrado que el ejercicio es un método eficaz de prevención del accidente cerebrovascular, ya que disminuye el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. El ejercicio también regula positivamente la expresión de ciertos factores neuroprotectores, como la óxido nítrico sintasa endotelial, el factor neurotrófico derivado del cerebro y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).

En general, muchos de los factores de riesgo asociados con la isquemia son controlables. Controlar factores como la diabetes y la hipertensión, así como hacer ejercicio regularmente, podría contribuir en gran medida a prevenir el accidente cerebrovascular isquémico en poblaciones de mayor riesgo.

Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020;1866(4):165260. doi:10.1016/j.bbadis.2018.09.012

Migraña

Aspectos básicos para manejo de Migraña

Antonio L Aguilar-Shea, Javier A Membrilla y Javier Díaz-de-Teran, del Centro de Salud Puerta de Madrid, Atención Primaria de Madrid, y del Departamento de Neurología, Hospital Universitario La Paz, de Madrid, han elaborado una interesante revisión para el manejo de la migraña.

La migraña es una alteración del procesamiento sensorial familiar, episódica y compleja que asocia una constelación de síntomas, siendo la cefalea su característica distintiva. El ataque de migraña puede durar de 4 a 72 h y consta de 4 fases superpuestas: (a) Fase premonitoria: síntomas no dolorosos que aparecen horas o días antes del inicio de la cefalea. Estos síntomas pueden incluir bostezos, cambios de humor, dificultad para concentrarse, rigidez de nuca, fatiga, sed y aumento de la frecuencia de micción. (b) Aura: Alrededor de un tercio de los pacientes con migraña, especialmente mujeres, sufren este síntoma neurológico focal transitorio antes o durante algunos de sus dolores de cabeza, que se denomina aura. El aura visual es el tipo más común (90%) seguido del aura sensorial (30-54%) y del lenguaje (31%). El aura motora, del tronco encefálico y de la retina son atípicas y, por lo tanto, mucho menos frecuentes. (c) Cefalea: Esta fase está causada por la activación de las vías sensoriales del trigémino que generan el dolor punzante de la migraña. La intensidad de la cefalea aumenta progresivamente o es explosiva al inicio e interrumpe las actividades diarias. La cefalea suele empeorar con el movimiento de la cabeza. Suele asociarse con náuseas y vómitos con aversión al tacto (alodinia), la luz (fotofobia), el sonido (fonofobia) y el olor (osmofobia). Postdromo: Los síntomas más frecuentes en esta fase son cansancio, somnolencia, dificultad para concentrarse e hipersensibilidad al ruido. Cuanto mayor sea la intensidad del dolor, más intensos y prolongados serán estos síntomas. Esta fase se conoce coloquialmente entre los pacientes como la "resaca migrañosa". La migraña se puede subdividir en función de si hay aura o no y en función de la frecuencia de las cefaleas. La migraña con

aura visual implica efectos visuales que suelen preceder a la cefalea y duran al menos 5 min. El aura visual suele ser un punto ciego en expansión o centelleos visuales (objetos brillantes en el campo visual). La visión borrosa no es suficiente para diagnosticar el aura. Otras características del aura incluyen síntomas reversibles de dificultad del habla y del lenguaje como problemas para encontrar palabras e incluso afasia (incapacidad para expresar palabras o comprenderlas), fenómenos sensoriales como hormigueo en las extremidades que se extiende a la cara, efectos motores como debilidad y problemas del tronco encefálico como inestabilidad y características de disfunción de los nervios craneales. Estos síntomas de aura suelen durar entre 5 y 60 minutos. Pueden preceder o comenzar durante el dolor de cabeza y también pueden presentarse sin dolor de cabeza.

Para diagnosticar la migraña, el paciente debe haber tenido al menos 5 ataques que presenten características de migraña como las que se describen a continuación. En adultos: los ataques no tratados suelen durar 4 horas o más. Una migraña requiere solo dos de las siguientes cuatro características de dolor de cabeza: distribución unilateral (en un solo lado), calidad pulsátil (palpitante), dolor moderado o intenso (más de 5 de cada 10) y agravamiento con la actividad física (como agacharse). Además de diagnosticar la migraña, solo se requiere uno de los siguientes: náuseas o vómitos; o sensibilidad a la luz y al ruido.

El número de días de dolor de cabeza determina si el paciente tiene migraña episódica (14 o menos días de dolor de cabeza al mes) o migraña crónica (más de 15 días de dolor de cabeza al mes). El mejor método para determinar el número real de días de dolor de cabeza es restarlo del número de días de dolor de cabeza completamente libres en un mes, también llamados días de claridad total. Si el dolor de cabeza está presente durante más de la mitad de los días del mes y hay características de migraña al menos 8 días al mes, la afección se denomina migraña crónica. Si el dolor de cabeza está presente durante menos de 15 días al mes, se denomina migraña episódica.

Esta “cronificación de la migraña” (antes llamada transformación) se ha conceptualizado en términos de un modelo transicional que a menudo se utiliza para hablar de la migraña como una enfermedad dinámica que puede progresar en ambas direcciones. En este sentido, es importante identificar los factores de riesgo y los factores de protección.

Los pacientes con migraña episódica pueden llegar a tener un dolor crónico y este hecho puede explicarse como un problema de umbral: una predisposición genética en combinación con factores ambientales (acontecimientos vitales estresantes, obesidad, depresión...) y dolor de cabeza frecuente, reducen el umbral de los ataques de migraña, aumentando así el riesgo de migraña crónica.

No es necesario realizar neuroimagen en pacientes con cefaleas compatibles con migraña que tienen un examen neurológico normal y no hay características atípicas o signos de alarma presentes. Se puede realizar neuroimagen en caso de presunta migraña por las siguientes razones: aura inusual, prolongada o persistente; aumento de la frecuencia, gravedad o cambio en las características clínicas, primera o peor migraña, migraña con aura del tronco encefálico, migraña con confusión, migraña con manifestaciones motoras (migraña hemipléjica), acompañamientos de migraña en la vejez, aura sin cefalea, cefalea lateral y cefalea postraumática.

Se debe explicar al paciente que la migraña es una enfermedad recurrente y episódica que actualmente no tiene cura y que en general permite una adecuada calidad de vida cuando se conoce y se trata. El tratamiento inadecuado de la crisis de migraña tiene un enorme impacto socioeconómico y además aumenta el riesgo de transformación de la migraña en sus formas crónicas.

El tratamiento de la migraña consiste en opciones no farmacológicas y farmacológicas.

Modificaciones del estilo de vida: Se sabe que los factores del estilo de vida del sueño, los hábitos alimentarios, el estrés y la rutina de ejercicio físico están relacionados con la evolución de la migraña. Un estudio observacional de 350 pacientes con migraña mostró que los individuos con migraña crónica presentan conductas de estilo de vida significativamente menos regulares de sueño, ejercicio y horario de comida que los pacientes con migraña episódica. Las puntuaciones de estrés percibido son más altas en los pacientes con migraña crónica en comparación con los controles. La relación

entre el dolor de cabeza y el sueño es bidireccional: los hábitos de sueño subóptimos pueden empeorar la frecuencia de la migraña y la migraña puede disminuir la calidad del sueño.

Los cinco factores identificados como desencadenantes más comunes de la migraña son: estrés, ayuno, cambios atmosféricos, factores relacionados con el sueño y, en mujeres, fluctuaciones hormonales. Los desencadenantes deben abordarse en la anamnesis y se deben recomendar cambios en el estilo de vida para todos los pacientes.

La realización de un calendario de cefaleas debe ser el primer paso en todo paciente con migraña, lo que permite al médico monitorizar las intervenciones de manera cuantitativa (es decir, cambios en el número total de días de cefalea por mes). Sin embargo, se debe tomar en cuenta el estado global del paciente, ya que algunos pacientes pueden experimentar muy pocos días de cefalea y aun así estar incapacitados.

Atendiendo a la evidencia proporcionada en los estudios referidos, los 6 aspectos más importantes en el tratamiento no farmacológico de la migraña son:

1. Se recomiendan rutinas establecidas y horarios fijos. Se recomienda un período regular y suficiente de descanso nocturno, ya que la mejora del sueño por sí sola puede revertir una migraña crónica a la forma episódica.
2. Hidratación abundante, ya que la deshidratación es una causa frecuente de ataques de migraña.
3. Ejercicio aeróbico: Existe mucha evidencia a favor del papel preventivo del ejercicio moderado realizado regularmente. Un ensayo con 91 pacientes con migraña asignados aleatoriamente a una rutina de ejercicio (40 min 3 veces por semana), un programa de relajación y topiramato a la dosis más alta tolerable durante un periodo de 3 meses mostró un beneficio similar del topiramato y el ejercicio físico sin diferencias estadísticas.
4. Evitar el ayuno.
5. Terapias de relajación, mindfulness y especialmente yoga. Recientemente, un ensayo clínico ha demostrado los beneficios del yoga como terapia complementaria para pacientes con migraña, consiguiendo un mayor control del dolor, menores puntuaciones de discapacidad y menor ingesta aguda de medicación que la terapia médica sola.

Otros aspectos importantes son:

- El exceso o la abstinencia en bebedores habituales de cafeína puede empeorar las migrañas. Se debe recomendar a los pacientes con migraña que no superen los 200 mg/día y que mantengan su consumo de cafeína lo más constante posible para evitar el dolor de cabeza por abstinencia.
- Evaluar la ingesta de aspartamo, ya que se ha descrito como un fuerte desencadenante de la migraña y debe evitarse.
- Revisión de la articulación temporomandibular (ATM), si hay alguna actividad de apretamiento con disfunción de la ATM, una férula dental podría ser útil como la férula del sistema de inhibición-supresión de tensión nociceptiva del trigémino (NTI-TSS). El apretamiento es frecuente en pacientes con migraña y a menudo puede causar una sensación de oído lleno. Los trastornos de la ATM se han asociado con la cronificación de la migraña.
- Varios estudios han intentado demostrar la eficacia de algún tratamiento alternativo. Entre ellos, cabe mencionar el magnesio (400-600 mg/día) y la riboflavina (400 mg/día).
- Postura adecuada de la cabeza. Cualquier actividad que promueva una postura con la cabeza hacia adelante empeorará los síntomas, como encorvarse hacia adelante en una estación de trabajo baja.
- La fisioterapia es una modalidad importante en el tratamiento de los síntomas de dolor de cabeza, como la denominada estabilización escapular y las manipulaciones del cuello.

El tratamiento farmacológico debe ser personalizado, en base al perfil farmacogenético de cada paciente.

Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. Aten Primaria. 2022;54(2):102208. doi:10.1016/j.aprim.2021.102208

Epilepsia

Riesgo poligénico como marcador de epilepsia a lo largo de la vida

El diagnóstico de epilepsia tiene consecuencias significativas para un individuo, pero a menudo es un desafío en la práctica clínica. Por lo tanto, se necesitan nuevos biomarcadores. **Henrike O. Heyne, Fanny-Dhelia Pajuste, Julian Wanner y colegas** investigaron cómo los factores genéticos comunes (puntuaciones de riesgo poligénico de epilepsia, [PRS]) influyen en el riesgo de epilepsia en registros médicos electrónicos (EHR) longitudinales detallados de más de 700 000 finlandeses y estonios. Observaron que un alto PRS de epilepsia generalizada genética (PRSGGE) aumentó el riesgo de epilepsia generalizada genética (GGE) (cociente de riesgo [HR] 1.73 por desviación estándar [DE] de PRSGGE) a lo largo de la vida y dentro de los 10 años posteriores a un evento de convulsión no especificado. El efecto de PRSGGE fue significativamente mayor en las epilepsias generalizadas idiopáticas, en mujeres y para el inicio temprano de la epilepsia. Análogamente, encontraron una carga significativa pero más modesta de PRS de epilepsia focal asociada con la epilepsia focal no adquirida (NAFE).

Heyne, H.O., Pajuste, F.D., Wanner, J. et al. Polygenic risk scores as a marker for epilepsy risk across lifetime and after unspecified seizure events. Nat Commun 15, 6277 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-50295-z>

Las ondas lentas de la vigilia en la epilepsia focal humana afectan la cognición

Las ondas lentas de la actividad neuronal son un componente fundamental del sueño y se propone que tienen funciones homeostáticas y restauradoras. A pesar de esto, su interacción con la patología no está clara y solo hay evidencia indirecta de su presencia durante la vigilia. Utilizando registros intracorticales del lóbulo temporal de 25 pacientes con epilepsia, **Laurent Sheybani, Umesh Vivekananda, Roman Rodionov, Beate Diehl, Fahmida A. Chowdhury y colegas** demostraron la existencia de ondas lentas de vigilia locales (LoWS) con características clave de las ondas lentas del sueño, incluido un estado de inactividad de la actividad neuronal. En consonancia con una reducción de la actividad neuronal, las LoWS se asociaron con un procesamiento cognitivo más lento. Sin embargo, también descubrieron que las LoWS mostraban características de una relación homeostática con las descargas epileptiformes interictales (IED): exhiben una adaptación progresiva durante la acumulación de excitabilidad de la red antes de una IED y reducen el impacto de las IED posteriores en la excitabilidad de la red. Los autores proponen una hipótesis de homeostasis de la epilepsia: las ondas lentas en la epilepsia reducen la actividad aberrante al precio de un deterioro cognitivo transitorio.

Sheybani, L., Vivekananda, U., Rodionov, R. et al. Wake slow waves in focal human epilepsy impact network activity and cognition. Nat Commun 14, 7397 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42971-3>

Nishiwaki, H., Ueyama, J., Ito, M. et al. Meta-analysis of shotgun sequencing of gut microbiota in Parkinson's disease. npj Parkinsons Dis. 10, 106 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00724-z>Cáncer



euroespes
health



Cáncer

Los trasplantes de células madre no aumentan el riesgo de cáncer

Las personas que han recibido trasplantes para el cáncer de sangre, algunas hace más de 40 años, no presentan tasas elevadas de mutaciones potencialmente cancerígenas. Desde que las primeras células madre formadoras de sangre se trasplantaron con éxito a personas con leucemia hace más de 50 años, los investigadores se han preguntado si desarrollaban mutaciones causantes de cáncer. Un estudio único sobre los receptores de trasplantes más longevos y sus donantes ha revelado que las personas que reciben células madre de donantes no parecen tener un mayor riesgo de desarrollar tales mutaciones.

Las células madre hematopoyéticas, o células madre productoras de sangre, son células precursoras que residen en la médula ósea y dan origen a todos los tipos de células sanguíneas. Se han utilizado para tratar a cientos de miles de personas con cánceres de sangre y enfermedades de la médula ósea. Los trasplantes implican agotar todas las reservas de células madre sanguíneas de una persona y reemplazarlas con células de un donante sano. Pero los investigadores han estado preocupados durante mucho tiempo de que poner a las células bajo tal presión podría aumentar el riesgo de cáncer. En casos raros, aproximadamente 1 de cada 1000 trasplantes, las células del donante se convierten en un cáncer en los receptores.

El último estudio, publicado en *Science Translational Medicine*, analizó las mutaciones en genes específicos que se han vinculado al cáncer. Se pensaba que estas mutaciones podrían dar a las células hematopoyéticas una ventaja de crecimiento en los receptores de trasplantes, permitiéndoles dividirse y multiplicarse rápidamente a medida que el receptor envejece y eventualmente desarrollar leucemia.

Algunos de los primeros trasplantes se realizaron en el Centro Oncológico Fred Hutchinson a partir de finales de la década de 1960. En 2017, **Masumi Ueda Oshima**, investigadora clínica que estudia el envejecimiento postrasplante en el Centro Oncológico Fred Hutchinson en Seattle, Washington, **y sus colegas** decidieron acercarse a los receptores de estos trasplantes, y a sus donantes, para recolectar muestras de su sangre y comparar cómo habían envejecido las células.

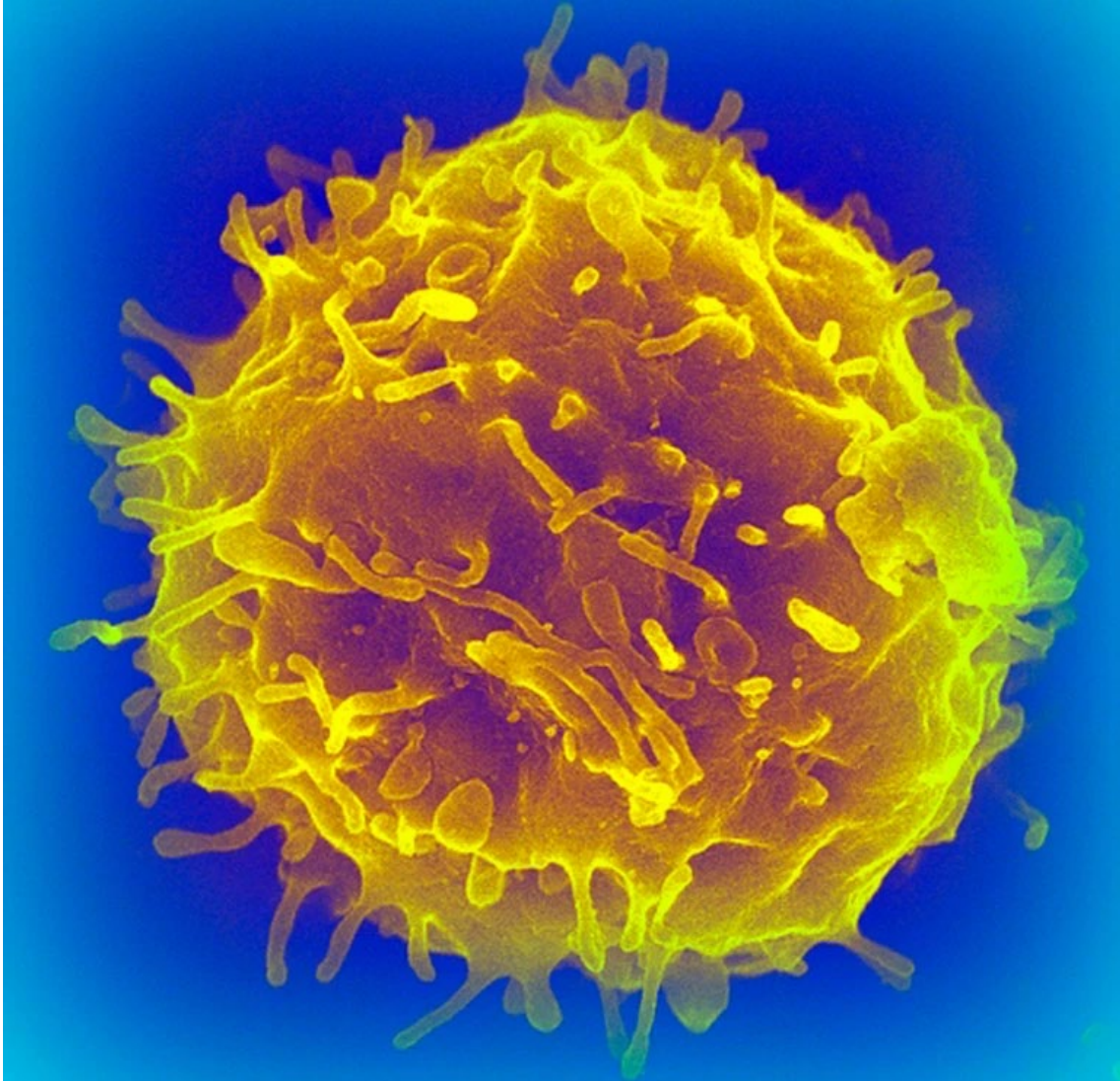
El equipo recolectó muestras de sangre de 32 personas (16 parejas de donante-receptor) que habían recibido sus trasplantes entre 7 y 46 años atrás. Utilizaron una técnica altamente sensible para secuenciar genes que se sabe adquieren mutaciones asociadas con cánceres de médula ósea. El equipo encontró células con mutaciones en todos los donantes sanos, incluso aquellos de tan solo 12 años de edad. Cuanto mayor era el donante, las mutaciones estaban presentes en su sangre, pero en general la frecuencia seguía siendo baja: solo una en un millón de los pares de bases secuenciados. Luego, los investigadores compararon los patrones de mutación en 11 parejas de donante-receptor para las que pudieron acceder a muestras de sangre de donantes del momento del trasplante. Encontraron patrones de mutación similares en ambos grupos. En promedio, las mutaciones ocurrieron a una tasa del 2% por año en los donantes y del 2.6% por año en los receptores. Las células de los receptores de trasplantes envejecen a una tasa similar a las de sus donantes, y no tienen un mayor riesgo de desarrollar mutaciones, lo que podría predisponerlos a cánceres de sangre. El hecho de que las mutaciones permanezcan estables durante tanto tiempo después de un trasplante muestra que la capacidad regenerativa del sistema hematopoyético es realmente profunda.

Spencer Chapman observó resultados similares en un estudio independiente de parejas de donantes y receptores, que se publicó online como preimpresión en abril de 2023. Su estudio incluyó a 10 receptores de trasplantes que habían recibido células hematopoyéticas de sus hermanos entre 9 y 31 años antes. Pero no se limitaron a buscar cambios en genes específicos asociados al cáncer, sino que extrajeron y cultivaron células hematopoyéticas en una placa y secuenciaron los genomas completos de células individuales. En promedio, descubrieron que los receptores tenían solo un poco más de mutaciones que sus donantes, lo que sumaba solo 1.5 años de envejecimiento normal, un hallazgo similar al de Ueda Oshima.

Cuando él y sus colegas analizaron específicamente las mutaciones que se sabe que dan a las células una ventaja de crecimiento, notaron que las células que tenían solo una de estas mutaciones se

encontraba en niveles similares en los receptores y los donantes. Pero las células con dos o más de estas mutaciones ventajosas estaban presentes en niveles más altos en los receptores que en los donantes. El resultado podría ayudar a explicar por qué en casos raros, las células trasplantadas pueden convertirse en tumores.

Ambos estudios podrían tener implicaciones para las personas que reciben trasplantes de células madre y terapias génicas basadas en la sangre para tratar la anemia de células falciformes, por ejemplo. Cada vez más de estas terapias se están administrando a niños, que necesitarán depender de las células trasplantadas por el resto de sus vidas.



Smriti Mallapaty. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03450-x>

Ueda Oshima, M. et al. *Sci. Transl. Med.* 16, eado5108 (2024).

Atlas de tumores permiten navegar a través del cáncer

La ola actual de artículos de la Red de Atlas de Tumores Humanos representa un esfuerzo concertado para crear atlas multimodales de tumores y sus microambientes, en varios sitios de origen. Además de los atlas, la iniciativa ha generado una gran cantidad de nuevos conocimientos sobre la biología tumoral, junto con herramientas innovadoras para analizar estos atlas en profundidad.

Los objetivos generales de la iniciativa *Cancer Moonshot* (go.nature.com/4ercvra), que está dirigida por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EE. UU., junto con otras agencias federales, son acelerar la comprensión de los investigadores sobre el cáncer, mejorar el intercambio de datos y aumentar la colaboración. Un objetivo clave del programa *Cancer Moonshot* es generar atlas de tumores humanos que mapeen el desarrollo de los cánceres: desde las lesiones premalignas y el cáncer primario hasta la metástasis y la resistencia terapéutica. A largo plazo, el objetivo es crear modelos computacionales que puedan predecir la evolución de los tumores y las respuestas terapéuticas.

La Red de Atlas de Tumores Humanos (HTAN, por sus siglas en inglés; véase go.nature.com/3y7ekac) se creó para abordar cuestiones biológicas específicas sobre la evolución de los tumores mediante la integración de las características moleculares, celulares y estructurales de los tumores en atlas 3D. Esta iniciativa coordinada y multidisciplinaria ha sido posible gracias al desarrollo en paralelo de herramientas que pueden investigar los tumores, sus microambientes y sus arquitecturas con una resolución de una sola célula a lo largo del tiempo. El esfuerzo también tenía como objetivo conducir al desarrollo de herramientas analíticas, incluidos métodos computacionales para procesar e interpretar datos espaciales. Los primeros artículos de HTAN (consulte go.nature.com/3y6gek9) se publicaron en 2020-21 y se centraron en los cánceres de mama, colorrectal, pulmón, páncreas y piel, junto con la leucemia.

Los atlas de tumores de la iniciativa HTAN, incluidos los publicados en las revistas *Nature* y *Nature Research*, representan análisis de 21 sitios de tejido de casi 2000 personas. Se trata de los primeros y más completos análisis de la arquitectura de tumores y precáncer y de las interacciones celulares, y proporcionan información crucial sobre la evolución de los tumores y la diversidad celular. Los atlas contienen datos multimodales recopilados mediante diversas técnicas de vanguardia, incluido el perfil de ARN de células y núcleos individuales y la obtención de imágenes en 2D y 3D de tejidos en los que se han marcado varios marcadores moleculares. En conjunto, los atlas nos permiten ver, en detalle, cómo surgen y evolucionan los tumores. De estos estudios han surgido numerosos hallazgos interesantes. Uno de ellos es la validación de un modelo en el que múltiples células siembran colectivamente tumores colorrectales, lo que desmiente la idea generalizada de que estos cánceres surgen de células epiteliales individuales en el revestimiento del colon. Los hallazgos también arrojan luz sobre el papel del microambiente metastásico en la promoción de la plasticidad tumoral y la ayuda a la resistencia, y revelan la evolución dinámica de las células metastásicas a un estado desdiferenciado que permite la reprogramación del linaje. Dos atlas HTAN proporcionan vistas en 3D del microambiente en varios tumores sólidos, lo que proporciona información sobre las interacciones tumor-inmune. Ahora hay herramientas computacionales para el análisis espacial que permitirán y empoderarán a los investigadores de todo el mundo para aprender de la biología espacial.

Esta oleada de artículos de HTAN representa solo el comienzo de una investigación sobre la evolución de la arquitectura de los tumores. Los análisis en curso seguirán contribuyendo al panorama de datos. Junto con las herramientas emergentes para caracterizar los datos espaciales, estos recursos estimularán la generación y validación de hipótesis, conocimientos e innovaciones en los próximos años. El NCI está ansioso por promover el uso de los datos de HTAN disponibles públicamente, a los que se puede acceder a través del Portal de datos HTAN (go.nature.com/3y6gek9) y los recursos en la nube de datos comunes de investigación del cáncer del NCI. Se acaba de lanzar una segunda fase del programa HTAN (consulte go.nature.com/4h4a12k), que incluye atlas de precáncer y tumores que cubren un repertorio ampliado de órganos y tejidos.

Parte de la misión del NCI es educar al público y, en línea con el Plan Nacional del Cáncer de los EE. UU. (consulte go.nature.com/4dmayg6), involucrar a todas las personas que tienen cáncer o están en riesgo

de padecerlo. Los conocimientos de estos estudios demostrarán la promesa de la investigación al público y ayudarán a generar la confianza de las personas. Representar las interacciones intrincadas y dinámicas de un tumor en su entorno proporciona una forma convincente de conectarse con las personas, incluidas las personas con cáncer que podrían estar considerando participar en una investigación clínica. Los líderes del NCI están encantados de ver que estos recursos y herramientas surgen de un proyecto que fue posible gracias a un esfuerzo concentrado de la iniciativa *Cancer Moonshot*, un activo poderoso en los esfuerzos de los científicos para terminar con el cáncer, en opinión de **Dinah S. Singer** y **W. Kimryn Rathmell**, del Instituto Nacional del Cáncer, Bethesda, Maryland, EE. UU.

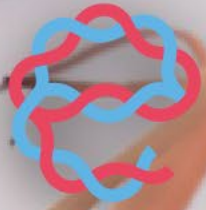
Este conjunto de datos único, grande y detallado ofrece amplitud y profundidad para comprender la evolución de múltiples tipos de cáncer. El conjunto de datos es el primero de su tipo en términos de la cantidad de cánceres evaluados y se recopiló utilizando técnicas de vanguardia. El trabajo presenta una caracterización integral de la arquitectura espacial de múltiples tipos de cáncer y aporta mucho a nuestra comprensión de la organización tumoral. Es probable que los datos se conviertan en un recurso muy valioso para la comunidad, según **Moritz Gerstung**, del Centro Alemán de Investigación del Cáncer (DKFZ), en Heidelberg, Alemania.

En 2016, el Congreso de los EE. UU. aprobó la Ley de Curas del Siglo XXI, que asignó fondos al NCI para el programa *Cancer Moonshot* (consulte go.nature.com/4ercvra). La Red del Atlas de Tumores Humanos (HTAN) se lanzó en 2017, con dos proyectos piloto que prueban la viabilidad de recopilar y analizar tejidos precancerosos y de cáncer avanzado. En 2018, se inició el programa HTAN completo en diez centros, que han ampliado los análisis a tejido normal, lesiones precancerosas, tumores y tejidos metastásicos, incluidos tejidos de cánceres que afectan desproporcionadamente a las poblaciones minoritarias y desatendidas. Un centro coordinador define los estándares de datos y comparte los conjuntos de datos de HTAN. En consonancia con los objetivos de *Cancer Moonshot*, el HTAN ha colaborado ampliamente, ha puesto todos los datos a disposición de la comunidad científica y ha publicado sus hallazgos en acceso abierto. **Shannon Hughes** y **Sean Hanlon**, y otros científicos del NCI, han supervisado el programa.

Las células madre de leucemia con mutación RAS impulsan la resistencia clínica al venetoclax

Las mutaciones impulsoras de cáncer a menudo muestran patrones de adquisición temporal distintos, pero la base biológica para esto, si la hay, sigue siendo desconocida. Las mutaciones de RAS ocurren invariablemente en etapas tardías del curso de la leucemia mieloide aguda, tras la progresión o la enfermedad recidivante/refractaria. Mediante el uso de modelos de leucemogénesis humana, **Junya Sango**, **Saul Carcamo**, **Maria Sirenko**, **Abhishek Maiti**, **Hager Mansour** y un nutrido grupo de **colegas** demostraron en primer lugar que las mutaciones de RAS son eventos tardíos obligatorios que deben suceder a mutaciones cooperantes anteriores. Proporcionan la explicación mecanicista de esto en un requisito para que RAS mutante transforme específicamente a los progenitores comprometidos del linaje mielomonocítico (progenitores de *granulocitos-monocitos*) que albergan mutaciones conductoras previamente adquiridas, lo que demuestra que los clones leucémicos avanzados pueden originarse a partir de un tipo de célula diferente en la jerarquía hematopoyética que los clones ancestrales. Además, demuestran que las células madre leucémicas (LSC) mutantes de RAS dan lugar a la enfermedad monocítica, como se observa con frecuencia en pacientes con respuestas deficientes al tratamiento con el inhibidor de BCL2 venetoclax. Demuestran que esto se debe a que las células madre leucémicas con mutación RAS, a diferencia de las células madre leucémicas con mutación RAS de tipo salvaje, tienen una expresión génica de la familia BCL2 alterada y son resistentes al venetoclax, lo que genera resistencia clínica y recaída con características monocíticas. Estos hallazgos demuestran que un factor genético específico configura la jerarquía celular no genética de la leucemia mieloide aguda al imponer una restricción específica de células diana de las células madre leucémicas y afecta críticamente los resultados terapéuticos en los pacientes.

Sango, J., Carcamo, S., Sirenko, M. et al. RAS-mutant leukaemia stem cells drive clinical resistance to venetoclax. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08137-x>



euroespes
health

Enfermedades Cardiovasculares

La hiperlipidemia intermitente temprana altera los macrófagos tisulares para alimentar la aterosclerosis

La hiperlipidemia es un importante factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). El riesgo de eventos cardiovasculares depende de la exposición acumulada durante la vida al colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) e, independientemente, de la evolución temporal de la exposición al LDL-C, y la exposición temprana se asocia a un mayor riesgo. Además, las fluctuaciones del LDL-C se asocian con los resultados de ASCVD. Sin embargo, no se comprenden los mecanismos precisos detrás de este mayor riesgo de ASCVD. **Minoru Takaoka, Xiaohui Zhao, Hwee Ying Lim, Costan G. Magnussen y colegas** encontraron que la alimentación intermitente temprana de ratones con una dieta de tipo occidental (WD) alta en colesterol acelera la aterosclerosis en comparación con la exposición continua tardía a la WD, a pesar de los niveles circulantes acumulados similares de LDL-C. Encontraron que la hiperlipidemia intermitente temprana altera el número y el fenotipo homeostático de los macrófagos arteriales similares a los residentes. Los genes de macrófagos con expresión alterada se enriquecen con genes vinculados a la ASCVD humana en estudios de asociación de todo el genoma. Demostraron que los macrófagos residentes LYVE1+ son ateroprotectores e identificaron vías biológicas relacionadas con la organización de los filamentos de actina, cuya alteración acelera la aterosclerosis. Utilizando el estudio de los jóvenes finlandeses, demostraron que la exposición al colesterol en etapas tempranas de la vida está significativamente asociada con la incidencia y el tamaño de las placas ateroscleróticas carotídeas en la edad adulta media. Estos resultados identifican la exposición temprana intermitente al colesterol como un fuerte determinante de la aterosclerosis acelerada, destacando la importancia del control óptimo de la hiperlipidemia en etapas tempranas de la vida y proporcionando información sobre los mecanismos biológicos subyacentes. Este conocimiento será esencial para diseñar estrategias terapéuticas efectivas para combatir la ASCVD.

Takaoka, M., Zhao, X., Lim, H.Y. et al. Early intermittent hyperlipidaemia alters tissue macrophages to fuel atherosclerosis. Nature 634, 457–465 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07993-x>

Comunicación entre células inmunitarias y fibroblastos en la insuficiencia cardíaca

La inflamación y la fibrosis tisular coexisten y están vinculadas causalmente con la 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 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+ *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 β (IL-1 β) 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 β en monocitos y macrófagos CCR2+, e inhibieron la señalización IL-1 β 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 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08008-5>



euroesper
health

Enfermedades Metabólicas

La Insulina Inteligente

Los científicos han diseñado una nueva forma de insulina que puede activarse y desactivarse automáticamente dependiendo de los niveles de glucosa en sangre. En los animales, esta insulina “inteligente” redujo las concentraciones altas de azúcar en sangre de manera efectiva, al tiempo que impidió que los niveles cayeran demasiado.

Para las personas con diabetes, controlar los niveles de azúcar en sangre es una tarea crucial, pero exigente. La insulina mantiene la glucosa en sangre bajo control, lo que ayuda a prevenir las muchas complicaciones a largo plazo asociadas con el alto nivel de azúcar en sangre, como enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, accidente cerebrovascular y ceguera. Una gran proporción de los aproximadamente 422 millones de personas con diabetes en todo el mundo necesitan inyecciones de insulina. Pero el exceso de insulina puede hacer que los niveles de azúcar en sangre bajen demasiado, una condición llamada hipoglucemia, lo que pone a las personas en riesgo de complicaciones graves, como pérdida de conciencia, convulsiones e incluso la muerte. Incluso la hipoglucemia leve o moderada puede causar ansiedad, debilidad y confusión. Las personas con diabetes, en particular las de tipo 1, que siempre necesitan inyectarse insulina, pueden tener descensos en las concentraciones de glucosa en sangre varias veces a la semana.

Durante décadas, los investigadores han estado trabajando para desarrollar un sistema que pueda ajustar automáticamente la actividad de la insulina en función de la cantidad de glucosa en la sangre de una persona. Un enfoque común ha sido crear un compuesto que contenga depósitos que liberen insulina cuando aumenten las concentraciones de glucosa. Pero una desventaja clave de este método es su irreversibilidad: una vez que se libera insulina, no se puede controlar.

Un estudio, publicado en *Nature*, soluciona este problema modificando la propia insulina utilizando componentes sensibles a la glucosa. **Rita Slaaby**, científica principal de la empresa farmacéutica Novo Nordisk en Bagsværd, Dinamarca, **y sus colegas** diseñaron una molécula de insulina con un interruptor que activa y desactiva su actividad en respuesta a los niveles de glucosa en la sangre. Este interruptor consta de dos partes: una estructura en forma de anillo conocida como macrociclo y un glucósido, una molécula derivada de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son bajas, el glucósido se une al anillo, manteniendo la insulina en un estado cerrado e inactivo. Pero cuando los niveles de glucosa en sangre aumentan, el azúcar desplaza al glucósido y cambia la forma de la insulina para que se active.

Los investigadores probaron la molécula de insulina, a la que llamaron NNC2215, en cerdos y ratas que habían recibido infusiones de glucosa para imitar los efectos de la diabetes. Descubrieron que NNC2215 era tan buena como la insulina humana normal para reducir la glucosa en sangre cuando se inyectaba en los animales, y que era capaz de prevenir la caída de los niveles de glucosa en sangre que se producía con un tratamiento actual con insulina.

Quedan algunas preguntas sobre esta molécula. Por un lado, el estudio analizó la actividad de NNC2215 en un rango más amplio de niveles de glucosa en sangre que el que se observa normalmente en personas con diabetes, por lo que los estudios futuros deberían demostrar que la insulina también puede ser eficaz en un rango estrecho. Otras consideraciones incluyen la seguridad y el precio de esta molécula. Un portavoz de Novo Nordisk dice que aunque este estudio es una prueba de principio de las propiedades de la insulina sensible a la glucosa de NNC2215, se están realizando más investigaciones para optimizar la molécula.

Diana Kwon, Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03357-7>.

Hoeg-Jensen, T. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08042-3> (2024).

La alternancia de una dieta rica en grasas mejora la aterosclerosis mediante la reprogramación de neutrófilos

La hipercolesterolemia contribuye a la iniciación, progresión y complicaciones de la aterosclerosis. Sin embargo, las personas a menudo cambian sus hábitos alimentarios con el tiempo, y los efectos de una dieta alta en grasas (HFD) alternada sobre la aterosclerosis siguen sin estar claros. Para abordar esta cuestión relevante, **Jean-Rémi Lavillegrand, Rida Al-Rifai, Sara Thietart, Théo Guyon, Marie Vandestienne y colegas** desarrollaron un protocolo que utiliza ratones propensos a la aterosclerosis para comparar una dieta alta en grasas alternada con una dieta alta en grasas continua, manteniendo períodos de exposición generales similares. Descubrieron que una dieta alta en grasas alternada aceleraba la aterosclerosis en ratones *Ldlr*^{-/-} y *Apoe*^{-/-} en comparación con una dieta alta en grasas continua. Este efecto proaterogénico también se observó con una disminución de la HFD alternante en ratones *Apoe*^{-/-}*Rag2*^{-/-} que carecían de células T, B y células T asesinas naturales, lo que descarta el papel del sistema inmunitario adaptativo en el fenotipo observado. La interrupción de la HFD en el grupo de HFD alternante regula negativamente *RUNX13* y promueve la señalización inflamatoria en los progenitores mieloides de la médula ósea. Después de la reexposición a una dieta rica en grasas, estas células produjeron *IL-1β*, lo que provocó una mielopoyesis de emergencia y un aumento de los niveles de neutrófilos en sangre. Los neutrófilos se infiltraron en las placas y liberaron trampas extracelulares de neutrófilos, lo que exacerbó la aterosclerosis. La disminución específica de neutrófilos o la inhibición de las vías de *IL-1β* abolieron mielopoyesis de emergencia y revirtieron los efectos proaterogénicos de la dieta alta en grasas alternada. Este estudio destaca el papel de la reprogramación de los progenitores de neutrófilos dependiente de *IL-1β* en la aterosclerosis acelerada inducida por la dieta alta en grasas alternada.

Lavillegrand, JR., Al-Rifai, R., Thietart, S. et al. Alternating high-fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming. Nature 634, 447–456 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07693-6>

Las neuronas BNC2 hipotalámicas activadas por leptina suprimen de forma aguda la ingesta de alimentos

La leptina es una hormona del tejido adiposo que mantiene el control homeostático de la masa del tejido adiposo regulando la actividad de poblaciones neuronales específicas que controlan el apetito y el metabolismo. La leptina regula la ingesta de alimentos inhibiendo las neuronas de la proteína relacionada con el agouti orexigénica (AGRP) y activando las neuronas proopiomelanocortina anorexigénica (POMC). Sin embargo, mientras que las neuronas AGRP regulan la ingesta de alimentos en una escala de tiempo rápida, la activación aguda de las neuronas POMC tiene solo un efecto mínimo. Esto ha planteado la posibilidad de que exista una población neuronal regulada por leptina no identificada hasta ahora que suprime rápidamente el apetito. **Han L. Tan, Luping Yin, Yuqi Tan, Jessica Ivanov y colegas** informan del descubrimiento de una nueva población de neuronas diana de leptina que expresan basonuclina 2 (*Bnc2*) en el núcleo arqueado que suprimen agudamente el apetito al inhibir directamente las neuronas AGRP. Opuesto al efecto de la activación de AGRP, la activación neuronal BNC2 provocó una preferencia de lugar indicativa de valencia positiva en ratones hambrientos, pero no alimentados. La actividad de las neuronas BNC2 está modulada por la leptina, las señales sensoriales de los alimentos y el estado nutricional. Finalmente, la eliminación de los receptores de leptina en las neuronas BNC2 causó hiperfagia y obesidad marcadas, similar a lo observado en un knockout del receptor de leptina en neuronas AGRP. Estos datos indican que las neuronas que expresan BNC2 son un componente clave del circuito neuronal que mantiene el equilibrio energético, llenando así un vacío importante en nuestra comprensión de la regulación de la ingesta de alimentos y la acción de la leptina.

Tan, H.L., Yin, L., Tan, Y. et al. Leptin-activated hypothalamic BNC2 neurons acutely suppress food intake. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08108-2>

Semaglutida semanal en personas con obesidad y osteoartritis de rodilla

Se ha demostrado que la reducción de peso alivia los síntomas de la osteoartritis de rodilla, incluido el dolor. El efecto de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 sobre los resultados de la osteoartritis de rodilla en personas con obesidad no se ha estudiado en profundidad. **Henning Bliddal, Harold Bays, Sébastien Czernichow y colegas** realizaron un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 68 semanas de duración en 61 centros de 11 países. Los participantes con obesidad (índice de masa corporal [IMC; el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros] de ≥ 30) y un diagnóstico clínico y radiológico de osteoartritis de rodilla moderada con dolor al menos moderado fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 2:1, para recibir semaglutida subcutánea una vez por semana (2.4 mg) o placebo, además de asesoramiento sobre actividad física y una dieta baja en calorías. Los criterios de valoración principales fueron el cambio porcentual en el peso corporal y el cambio en la puntuación del dolor del Índice de Osteoartritis de las Universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC) (en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas reflejan peores resultados) desde el inicio hasta la semana 68. Un criterio de valoración secundario confirmatorio clave fue la puntuación de la función física en la Encuesta de Salud de Formulario Abreviado de 36 Ítems (SF-36), versión 2 (en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican un mayor bienestar).

Se inscribieron 407 participantes. La edad media fue de 56 años, el IMC medio de 40.3 y la puntuación media de dolor en la escala WOMAC de 70.9. El 81.6% de los participantes eran mujeres. El cambio medio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 fue de -13.7% con semaglutida y de -3.2% con placebo ($P < 0.001$). El cambio medio en la puntuación de dolor en la escala WOMAC en la semana 68 fue de -41.7 puntos con semaglutida y de -27.5 puntos con placebo ($P < 0.001$). Los participantes del grupo de semaglutida tuvieron una mayor mejora en la puntuación de función física del SF-36 que los del grupo placebo (cambio medio, 12.0 puntos frente a 6.5 puntos; $P < 0.001$). La incidencia de eventos adversos graves fue similar en los dos grupos. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción permanente del régimen de ensayo ocurrieron en el 6.7% de los participantes en el grupo de semaglutida y en el 3.0% en el grupo de placebo, siendo los trastornos gastrointestinales la razón más común de interrupción. Entre los participantes con obesidad y osteoartritis de rodilla con dolor moderado a severo, el tratamiento con semaglutida inyectable una vez por semana resultó en reducciones significativamente mayores en el peso corporal y el dolor relacionado con la osteoartritis de rodilla que el placebo. (Financiado por Novo Nordisk; número de STEP 9 ClinicalTrials.gov, NCT05064735).

Henning Bliddal et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. N Engl J Med 2024;391:1573-1583. DOI: 10.1056/NEJMoa2403664

VOL. 391 NO. 17, 2024.

Mecanismos por los que el exceso de comida provoca diabetes

Las personas obesas tienen diez veces más probabilidades de desarrollar diabetes en comparación con las personas delgadas. Los investigadores que intentan comprender por qué han encontrado una respuesta en el mismo sistema que impulsa la respuesta de lucha o huida del cuerpo. Los hallazgos, en ratones, desafían las suposiciones sostenidas durante mucho tiempo sobre cómo comer demasiado puede enfermar. El estudio sugiere que consumir una dieta rica en grasas desencadena un aumento de neurotransmisores en todo el cuerpo, lo que lleva a la rápida descomposición del tejido graso en el hígado, un proceso que generalmente se mantiene bajo control mediante la liberación de insulina. La liberación de altos niveles de ácidos grasos está relacionada con una serie de problemas de salud, desde la diabetes hasta la insuficiencia hepática.

Anteriormente, los investigadores pensaban que el principal problema de la diabetes provocada por la obesidad era la actividad defectuosa de la insulina, lo que significa que el cuerpo no puede detener la peligrosa liberación de ácidos grasos. Pero “en lugar de que los frenos no funcionen”, el último estudio descubre que hay una palanca separada –los neurotransmisores en el hígado y otros tejidos–

que presionan con fuerza el acelerador, dice **Martina Schweiger**, bioquímica de la Universidad de Graz, Austria. “Esto es, de hecho, un cambio de paradigma”. El estudio fue publicado en *Cell Metabolism* el 21 de octubre.

Más de 890 millones de personas en todo el mundo padecen obesidad, que es un factor de riesgo importante para desarrollar diabetes y otros trastornos metabólicos. Los investigadores saben desde hace tiempo que la enfermedad progresa cuando la insulina deja de reducir los niveles de glucosa en la sangre. **Christoph Buettner** y **Kenichi Sakamoto**, ambos fisiólogos de la Universidad Rutgers en New Brunswick, Nueva Jersey, y **sus colegas**, querían comprender mejor la naturaleza de esta resistencia a la insulina. Buettner había estado estudiando el papel de la insulina en el cerebro para regular el metabolismo durante mucho tiempo, por lo que él y su equipo dirigieron su atención al sistema nervioso simpático, que envía neurotransmisores como la noradrenalina a los tejidos de todo el cuerpo. Los investigadores utilizaron un modelo de ratón que habían desarrollado previamente, en el que eliminaron un gen que expresa una enzima clave necesaria para producir estos neurotransmisores. El gen se eliminó solo en las extremidades y algunos órganos del ratón, no en su cerebro, para garantizar que pudiera sobrevivir. Los investigadores dieron a los ratones modificados una dieta rica en grasas como manteca de cerdo, aceite de coco y aceite de soja. Durante más de dos meses de observación, tanto los ratones modificados como los no modificados comieron la misma cantidad de comida, ganaron cantidades similares de peso y mantuvieron una actividad similar de señalización de insulina, que es la cascada de eventos que tiene lugar después de que la insulina se une a su receptor objetivo en una célula. Pero los ratones modificados no tuvieron una mayor degradación del tejido graso ni resistencia a la insulina y, en última instancia, no mostraron mayores signos de hígado graso ni inflamación de los tejidos. Por otro lado, los ratones no modificados desarrollaron resistencia a la insulina, que puede conducir a la diabetes. También mostraron mayores signos de inflamación y enfermedad hepática.

Los hallazgos sugieren que los neurotransmisores son responsables de impulsar la resistencia a la insulina y los problemas asociados, dice Buettner. Él y sus colegas ahora están explorando el papel de estos neurotransmisores en otras afecciones, como la resistencia a la insulina causada por la menopausia.

Smriti Mallapaty. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03513-z>

Sakamoto, K. et al. Cell Metab. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.09.012> (2024).

El consumo de azúcar de niños favorece la diabetes de viejos

El riesgo de diabetes se dispara en adultos que eran golosos de niños. Un estudio sobre el racionamiento de azúcar en los años 50 en el Reino Unido también sugiere un riesgo para los bebés cuyas madres consumieron una dieta alta en azúcar durante el embarazo.

Es una noticia dura de escuchar en Halloween: una dieta azucarada en los primeros dos años de vida está relacionada con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y presión arterial alta décadas después, según un análisis del racionamiento de azúcar en el Reino Unido en los años 50.

La cantidad de azúcar que un niño consumía después de cumplir los seis meses parecía tener el mayor efecto sobre el riesgo de desarrollar una enfermedad crónica más adelante en la vida. Pero las personas expuestas a más azúcar en el útero también tenían un mayor riesgo de diabetes y presión arterial alta en comparación con las que fueron concebidas cuando el acceso al azúcar era limitado.

La economista **Tadeja Gračner** estaba embarazada de su primer hijo y en reposo en cama ordenado por el médico cuando ella y **sus colegas** llegaron por primera vez a estas conclusiones, que se publicaron en *Science* el 31 de octubre. Los resultados no significan que las mujeres embarazadas y los padres de niños pequeños deban eliminar los azúcares añadidos de su propia dieta o de la de sus hijos, dice Gračner, que trabaja en la Universidad del Sur de California en Los Ángeles. Pero podría haber margen para reducirlos: en los Estados Unidos, las mujeres embarazadas y lactantes suelen consumir más del triple de la cantidad recomendada de azúcar añadido.

El estudio del Reino Unido no es el primero en vincular la nutrición en la primera infancia con el riesgo de enfermedades más adelante en la vida. Trabajos anteriores han demostrado que experimentar hambruna mientras se está en el útero puede duplicar el riesgo de diabetes más adelante en la vida. Pero los datos de tragedias como hambrunas y guerras pueden ser difíciles de interpretar, dice **Valentina Duque**, economista de la *American University* en Washington DC.

El racionamiento de azúcar en el Reino Unido ofreció una oportunidad para analizar con más detalle el impacto de la nutrición en la vida posterior. Las dificultades económicas durante la Segunda Guerra Mundial obligaron al gobierno a instituir raciones de alimentos, y los límites al azúcar no se levantaron hasta 1953, años después de que terminara la guerra. Para entonces, la mayoría de los demás aspectos de la nutrición se habían normalizado para cumplir con las recomendaciones diarias estándar.

Gračner tuvo la idea del proyecto hace años cuando se topó con un artículo sobre el levantamiento de las raciones de azúcar en el Reino Unido y vio fotos de niños inundando las panaderías cuando terminaron las restricciones. Cuando Gračner creó su propio grupo de investigación y comenzó a armar una propuesta con sus colegas para estudiar el evento, ya había otra herramienta disponible: el Biobanco del Reino Unido, un repositorio de datos genéticos y médicos de medio millón de participantes. Tras confirmar que el consumo de azúcar había aumentado drásticamente tras el levantamiento de las raciones, el equipo buscó en el biobanco a personas que habían sido concebidas entre octubre de 1951 y junio de 1954, cuando las raciones estaban en vigor. A continuación, compararon la salud de estas personas con la de las personas concebidas entre julio de 1954 y marzo de 1956, después de que se eliminaran las raciones. Los investigadores descubrieron que las personas concebidas durante las limitaciones de azúcar tenían un riesgo un 35% menor de diabetes y un riesgo un 20% menor de hipertensión arterial que las personas concebidas después del racionamiento.

Heidi Ledford. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03535-7>

Gračner, T., Boone, C. y Gertler, P. J. Science <https://doi.org/10.1126/science.adn5421>



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

La Inteligencia Artificial escanea la «materia oscura» del ARN y descubre 70 000 nuevos virus

Los investigadores han utilizado la inteligencia artificial (IA) para descubrir 70 500 virus previamente desconocidos para la ciencia, muchos de ellos raros y que no se parecen en nada a las especies conocidas. Los virus de ARN se identificaron mediante metagenómica, en la que los científicos toman muestras de todos los genomas presentes en el entorno sin tener que cultivar virus individuales. El método muestra el potencial de la IA para explorar la «materia oscura» del universo de los virus de ARN.

Los virus son microorganismos ubicuos que infectan animales, plantas e incluso bacterias, pero solo se ha identificado y descrito una pequeña fracción. Existe «esencialmente un pozo sin fondo» de virus por descubrir, dice **Artem Babaian**, virólogo computacional de la Universidad de Toronto en Canadá. Algunos de estos virus podrían causar enfermedades en las personas, lo que significa que caracterizarlos podría ayudar a explicar enfermedades misteriosas.

Estudios anteriores han utilizado el aprendizaje automático para encontrar nuevos virus en datos de secuenciación. El último estudio, publicado en *Cell*, lleva ese trabajo un paso más allá y lo utiliza para observar las estructuras de proteínas predichas.

El modelo de IA incorpora una herramienta de predicción de proteínas, llamada ESMFold, que fue desarrollada por investigadores de Meta (anteriormente Facebook, con sede en Menlo Park, California). Un sistema de IA similar, AlphaFold, fue desarrollado por investigadores de Google DeepMind en Londres, que ganó el Premio Nobel de Química este mes.

En 2022, **Babaian y sus colegas** buscaron 5.7 millones de muestras genómicas archivadas en bases de datos disponibles públicamente e identificaron casi 132 000 nuevos virus de ARN. Otros grupos han liderado esfuerzos similares. Pero los virus de ARN evolucionan rápidamente, por lo que los métodos existentes para identificar virus de ARN en datos de secuencia genómica probablemente pasen por alto muchos. Un método común consiste en buscar una sección del genoma que codifique una proteína clave utilizada en la replicación del ARN, llamada ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Pero si la secuencia que codifica esta proteína en un virus es muy diferente de cualquier secuencia conocida, los investigadores no la reconocerán.

Shi Mang, biólogo evolutivo de la Universidad Sun Yat-sen en Shenzhen, China, y coautor del estudio de *Cell*, y **sus colegas** buscaron virus previamente no reconocidos en muestras genómicas disponibles públicamente. Desarrollaron un modelo, llamado LucaProt, utilizando la arquitectura de "transformador" que sustenta ChatGPT, y lo alimentaron con datos de secuenciación y predicción de proteínas ESMFold. Luego entrenaron su modelo para reconocer las RdRp virales y lo utilizaron para encontrar secuencias que codificaban estas enzimas (evidencia de que esas secuencias pertenecían a un virus) en el gran tramo de datos genómicos. Utilizando este método, identificaron unos 160 000 virus ARN, incluidos algunos que eran excepcionalmente largos y se encontraban en entornos extremos como aguas termales, lagos salados y aire. Casi la mitad de ellos no se habían descrito antes. Encontraron "pequeños focos de biodiversidad de virus ARN que están realmente muy lejos en el espacio evolutivo". "Es un enfoque realmente prometedor para expandir la virosfera", dice **Jackie Mahar**, viróloga evolutiva del Centro Australiano de Preparación para Enfermedades de CSIRO en Geelong. Caracterizar los virus ayudará a los investigadores a comprender los orígenes de los microbios y cómo evolucionaron en diferentes huéspedes, dice. Y expandir el grupo de virus conocidos hace que sea más fácil encontrar más virus que sean similares.

El equipo no pudo determinar los huéspedes de los virus que identificaron, que deberían investigarse más a fondo, dice Mahar. Los investigadores están particularmente interesados en saber si alguno de los nuevos virus infecta arqueas, una rama completa del árbol de la vida para la que no se ha demostrado claramente que los virus de ARN infecten. Shi está desarrollando ahora un modelo para predecir los huéspedes de estos virus de ARN recientemente identificados. Espera que esto ayude a los investigadores a comprender los roles que desempeñan los virus en sus nichos ambientales.

Smriti Mallapaty. Nature 634, 765-766 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03320-6>.

Hou, X. et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.027> (2024).

La profilaxis con rifaximina provoca resistencia al antibiótico de último recurso daptomicina

Los patógenos bacterianos resistentes a múltiples fármacos, como *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (VREfm), son una amenaza crítica para la salud humana. La daptomicina es un antibiótico de último recurso para las infecciones por VREfm con un nuevo modo de acción, pero para el cual se ha informado ampliamente de la resistencia, pero no se explica. **Adrianna M. Turner, Lucy Li, Ian R. Monk, Jean Y. H. Lee, Danielle J. Ingle y colegas** demostraron que la rifaximina, un antibiótico no relacionado que se utiliza de forma profiláctica para prevenir la encefalopatía hepática en pacientes con enfermedad hepática, causa resistencia cruzada a la daptomicina en VREfm. Los cambios de aminoácidos que surgen dentro de la ARN polimerasa bacteriana en respuesta a la exposición a la rifaximina causan la regulación positiva de un operón previamente no caracterizado (prdRAB) que conduce a la remodelación de la membrana celular y la resistencia cruzada a la daptomicina a través de la unión reducida del antibiótico. VREfm con estas mutaciones se extienden globalmente, lo que hace que este sea un mecanismo importante de resistencia. La rifaximina se ha considerado de "bajo riesgo" para el desarrollo de resistencia a los antibióticos. Este estudio demuestra que esta suposición es errónea y que el uso generalizado de rifaximina, en particular en pacientes con cirrosis hepática, puede estar comprometiendo el uso clínico de la daptomicina, una importante intervención de último recurso para los patógenos resistentes a múltiples fármacos. Estos hallazgos demuestran cómo la resistencia cruzada imprevista a los antibióticos puede socavar las estrategias globales diseñadas para preservar el uso clínico de antibióticos críticos.

Turner, A.M., Li, L., Monk, I.R. et al. Rifaximin prophylaxis causes resistance to the last-resort antibiotic daptomycin. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08095-4>



euroespes
health

Genómica

Amenaza a la privacidad de las pruebas genéticas

Las bases de datos genéticas “anónimas” son vulnerables a las filtraciones de información privada. La capacidad de vincular conjuntos de datos públicos y privados podría poner en riesgo la información sanitaria privada de los participantes en una investigación.

Un estudio ha suscitado la preocupación de que un tipo de base de datos genética que es cada vez más popular entre los investigadores podría ser explotada para revelar las identidades de sus participantes o vincular información sanitaria privada a sus perfiles genéticos públicos.

Los conjuntos de datos de células individuales pueden contener información sobre la expresión genética en millones de células recogidas de miles de personas. A menudo son de libre acceso, lo que proporciona un recurso valioso para los investigadores que estudian los efectos de las enfermedades a nivel celular. Se supone que los datos deben ser anónimos, pero un estudio, publicado el 2 de octubre en *Cell*, muestra cómo los datos genéticos de un estudio “pueden ser explotados para descubrir información privada sobre los individuos de otro estudio”, escriben los autores.

Los hallazgos ponen de relieve la dificultad de equilibrar los intereses de los investigadores con la privacidad de los donantes. “Nuestros genomas son muy identificativos. “Pueden decirnos mucho sobre nosotros, nuestros rasgos, nuestra predisposición a las enfermedades”, dice el coautor del estudio **Gamze Gürsoy**, investigador de bioinformática en la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York. “Puedes cambiar el número de tu tarjeta de crédito si se filtra, pero no puedes cambiar tu genoma”.

Las preocupaciones sobre la privacidad en los conjuntos de datos genéticos ya se han planteado antes, pero se centraron principalmente en los conjuntos de datos genéticos “en masa”. Estos contienen información sobre la actividad genética promediada en una gran población de células en lugar de datos de una célula individual. Anteriormente se pensaba que los conjuntos de datos de una sola célula no serían tan vulnerables a las filtraciones de privacidad, debido al nivel de “ruido”, o variación en la expresión genética, entre diferentes células. Pero Gürsoy y sus colegas demostraron que ese no era el caso. El equipo revisó tres conjuntos de datos de una sola célula disponibles públicamente, que incluían células sanguíneas de personas con lupus, una enfermedad autoinmune crónica. Los investigadores descubrieron que podían utilizar datos sobre la expresión genética para predecir la estructura del genoma de una persona, combinando estos valores con información sobre los *loci* de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL). Los detalles de los eQTL (variaciones en el cromosoma que se correlacionan con la expresión genética) también están disponibles públicamente en conjuntos de datos de células individuales.

Para probar la fiabilidad de su trabajo, los investigadores comprobaron sus predicciones genómicas con una base de datos genómica correspondiente a las células que utilizaron. Pudieron vincular la mayoría de los conjuntos de datos con su genoma correspondiente, con una tasa de precisión de más del 80%.

A diferencia de los datos sobre la expresión genética y los eQTL, las bases de datos de genoma completo normalmente solo pueden ser accedidas por científicos, para proteger la información de identificación del donante. Pero los investigadores señalan que los datos genómicos de un participante pueden estar disponibles públicamente en otro lugar. Por ejemplo, podrían haberlos subido a un sitio web de genealogía en el que los usuarios envían muestras de ADN para obtener más información sobre su ascendencia. En este caso, un atacante podría identificar a un individuo cuyas células están en un conjunto de datos de células individuales utilizando su genoma. Esto podría revelar datos personales relacionados con un rasgo sensible como un trastorno psiquiátrico, dado que los participantes de la investigación suelen ser seleccionados para estudiar la biología de estas complejas afecciones.

Las violaciones de la privacidad como estas podrían tener implicaciones en el mundo real, incluida la discriminación laboral, dice Gürsoy. Agrega que cualquier filtración podría incluso tener repercusiones para las generaciones futuras, dado que los rasgos genéticos pueden transmitirse a la descendencia. “Todo lo que se filtre sobre nosotros se perpetuará a través de generaciones”, dice.

Bradley Malin, que investiga el intercambio de datos genómicos a gran escala en la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee, dice que el estudio es una "extensión novedosa y una contribución a la literatura". Agrega que la investigación futura podría explorar si los datos genómicos aún podrían vincularse en conjuntos de datos más grandes que incluyan muestras de miles o millones de personas.

Los científicos no están seguros de cuál es la mejor manera de abordar estas preocupaciones sobre la privacidad. "Existe el deseo de proteger la privacidad individual, pero también el deseo de avanzar colectivamente en la investigación médica, y, lamentablemente, ambos están en conflicto entre sí", dice **Mark Gerstein**, que investiga la ciencia de datos médicos en la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut. La solución más simple sería dejar de hacer que los datos genéticos sean tan fácilmente accesibles, pero esto afectaría negativamente a la investigación, dice. "Necesitamos compartir y agregar grandes cantidades de información; bloquearla y hacerla más privada, en realidad, solo entorpece todo el proceso".

En su estudio, Gürsoy y sus colegas dicen que debería haber una mayor transparencia sobre los riesgos para los participantes que comparten sus datos genómicos, y sugieren que los investigadores deberían asegurarse de que los donantes den su consentimiento para que se compartan sus datos. Otra forma de avanzar podría ser cifrar los datos personales cuando formen parte de una base de datos pública. Los autores reconocen que hacer esto complicaría el proceso de creación y mantenimiento de conjuntos de datos, pero afirman que podría ayudar a proteger la privacidad de los participantes.

Helena Kudiabor. Nature 634, 764-765 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03236-1>

Walker, C. R. et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.012> (2024).

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 y colegas** describieron el desarrollo de un modelo de restricción del genoma mitocondrial y su aplicación a la base de datos de agregación de genomas (gnomAD), un conjunto de datos poblacionales a gran escala que informa sobre la variación del ADNmt en 56 434 participantes humanos. En concreto, analizaron 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. Sus resultados destacan una fuerte disminución de la variación esperada, lo que sugiere que muchas variantes deletéreas del ADNmt siguen sin detectarse. 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. Además, caracterizaron 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 patogénica. 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 restricciones 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 variaciones perjudiciales que subyacen a fenotipos raros y comunes.

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

Análisis de variantes de codificación autosómica recesiva en 29 745 pacientes con trastornos del desarrollo de diversas poblaciones

Las variantes de codificación autosómica recesiva son causas bien conocidas de trastornos raros. **V. Kartik Chundru, Zhancheng Zhang, Klaudia Walter, Sarah J. Lindsay y colegas** cuantificaron la contribución de estas variantes a los trastornos del desarrollo en una gran cohorte ancestralmente diversa que comprendía 29 745 trios, de los cuales el 20.4% tenía ascendencia no europea inferida genéticamente. La fracción estimada de pacientes atribuible a variantes de codificación autosómica recesiva de todo el exoma varió de ~2 a 19% en todos los grupos de ascendencia inferida genéticamente y se correlacionó significativamente con la autocigosidad promedio. Los genes autosómicos recesivos asociados a trastornos del desarrollo (ARDD) establecidos explicaron el 84.0% de la carga total de codificación autosómica recesiva, y el 34.4% de la carga en estos genes establecidos se explicó por variantes que no se habían informado como patógenas en ClinVar. Los análisis estadísticos identificaron dos nuevos genes ARDD: *KBTBD2* y *ZDHH16*. Este estudio amplía nuestra comprensión de la arquitectura genética de los trastornos del desarrollo en diversos grupos de ascendencia inferidos genéticamente y sugiere que mejorar las estrategias para interpretar las variantes sin sentido en genes ARDD conocidos puede ayudar a diagnosticar mejor a más pacientes.

Chundru, V.K., Zhang, Z., Walter, K. et al. Federated analysis of autosomal recessive coding variants in 29,745 developmental disorder patients from diverse populations. Nat Genet 56, 2046–2053 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01910-8>

Un cromosoma X adicional en el síndrome de Klinefelter afecta el desarrollo de las células germinales fetales masculinas

La dosis de genes ligados al cromosoma X se regula con precisión con el desarrollo de las células germinales fetales (FGC). Aún no se comprende bien cómo la dosis aberrante de genes ligados al cromosoma X afecta el desarrollo de FGC en humanos. Las CGF de pacientes con síndrome de Klinefelter (SK), que tienen un cromosoma X adicional, proporcionan modelos naturales para abordar esta cuestión. **Yongjie Lu, Meng Qin, Qilong He, Lingyue Hua, Xintong Qi, Ming Yang y colegas** demostraron que la mayoría de las CGF humanas en el SK se detienen en una etapa temprana, caracterizada por la regulación positiva de los genes relacionados con la pluripotencia, la vía WNT y la vía TGF- β , junto con la regulación negativa de los genes involucrados en la diferenciación de las CGF. Las CGF del SK limitadas que son capaces de alcanzar la etapa tardía permanecen relativamente tenues. Los cromosomas X no se inactivan y la dosis de genes ligados a X es excesiva en las CGF del SK. Los genes ligados a X dominan los genes expresados diferencialmente y se enriquecen en procesos biológicos críticos asociados con el retraso del desarrollo de las CGF del SK. Además, las interacciones aberrantes entre las células de Sertoli y las CGF interrumpen la migración de las CGF tardías a la membrana basal en el SK. En particular, la inhibición de la vía TGF- β mejora la diferenciación de las CGF del SK. Estos hallazgos aclaran cómo el cromosoma X adicional afecta el desarrollo de las CGF masculinas y revelan los eventos moleculares iniciales que preceden a la pérdida de células germinales en el síndrome de Kaposi.

Lu, Y., Qin, M., He, Q. et al. How the extra X chromosome impairs the development of male fetal germ cells. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08104-6>

Paisaje multiómico y base molecular de la tolerancia a la radiación en un tardígrado

Los tardígrados son pequeños invertebrados conocidos por su resistencia a duras condiciones ambientales, incluida la radiación ionizante que mataría a muchos organismos. **Li et al.** describen ahora una especie de tardígrado previamente desconocida, *Hypsibius henanensis*, e investigan cómo estos organismos responden al tratamiento de radiación utilizando genoma, transcriptoma, y análisis del proteoma. Los mecanismos incluyen la inducción de la biosíntesis de pigmentos betalaína y la regulación positiva de vías específicas de los tardígrados y de vías más ampliamente distribuidas para la respuesta al estrés y la reparación del daño del ADN.

Los tardígrados, comúnmente conocidos como osos de agua, son pequeños ecdisozoos. Son conocidos por su tolerancia a ambientes extremos, incluida la radiación ultra-alta. Presentan una resistencia excepcional a la radiación ionizante, soportando dosis de hasta 3000 a 5000 grays (Gy) de rayos gamma, que es aproximadamente 1000 veces la dosis letal para los humanos. La radiotolerancia en los tardígrados sigue siendo en gran medida incierta.

Una estrategia de datos multiómica tiene un inmenso potencial para desentrañar los mecanismos de tolerancia ambiental extrema en los tardígrados. Al integrar la genómica, la transcriptómica y la proteómica, los autores descifraron el panorama de respuesta antirradiación en todo el genoma. Tras el análisis diferencial y la selección de moléculas clave, utilizaron metodologías bioquímicas y celulares para validar sus funciones y profundizar en los mecanismos moleculares subyacentes.

Obtuvieron un genoma a nivel cromosómico bien anotado de una especie radiotolerante, *Hypsibius henanensis* sp. A través del análisis diferencial del transcriptoma y el proteoma después de la radiación iónica pesada, identificaron 2801 genes expresados diferencialmente (GED). Sobre la base de los análisis evolutivos y funcionales de estos GED, caracterizaron los mecanismos de radiotolerancia desde tres perspectivas diferentes. En primer lugar, la transferencia horizontal de genes (HGT) puede ser un evento evolutivo importante que contribuye sustancialmente al desarrollo de la resistencia a la radiación ultra-alta de los tardígrados. Identificaron un gen de DOPA (dihidroxifenilalanina) dioxigenasa, *DODA1*, que proponen que es un producto de la HGT de las bacterias transferido a los tardígrados. La *DODA1* responde a la radiación y confiere resistencia a la radiación a través de la biosíntesis de betalaínas, un tipo de pigmento que existe principalmente en plantas, algunos hongos y bacterias. A continuación, descubrieron que una proteína desordenada inducida por radiación específica de los tardígrados, TRID1, acelera la síntesis de ADN. La reparación de los daños se lleva a cabo mediante un proceso que incluye la separación de fases. Por último, los genes no específicos de los tardígrados también contribuyen a la radiotolerancia de los tardígrados. Descubrieron que dos proteínas de ensamblaje del complejo de la cadena respiratoria mitocondrial, BCS1 [síntesis de ubiquinol-citocromo c reductasa (bc1)] y NDUFB8 [subunidad 8 del subcomplejo beta de la NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1], se regulan positivamente de forma pronunciada y luego se acumulan para acelerar NAD⁺ (regeneración del dinucleótido de nicotinamida y adenina) para la poli(adenosina difosfato-ribosilación) (PARilación) y posterior reparación del daño del ADN mediada por PARP1 [poli(adenosina difosfato-ribosa) polimerasa 1].

A través de la multiómica y la validación funcional, este trabajo descubre un papel para *DODA1* en la activación de una vía metabólica de aminoácidos (eje tirosina-DOPA-beta-laína) para la mitigación de especies reactivas de oxígeno, aclara la separación de fases mediada por TRID1 específica de los tardígrados que contribuye a la radiotolerancia al mejorar la eficiencia de la reparación de roturas de doble cadena y proporciona información sobre la participación de BCS1 y NDUFB8 en la aceleración de la fosforilación oxidativa mitocondrial y la regeneración de NAD⁺. La investigación funcional sobre estos mecanismos de radiotolerancia de los tardígrados ampliará nuestra comprensión de la supervivencia celular en condiciones extremas.

Lei Li et al. Multi-omics landscape and molecular basis of radiation tolerance in a tardigrade. Science, 25 Oct 2024, Vol 386, Issue 6720. DOI: 10.1126/science.adl0799

Edición continua asistida por helicasa para mutagénesis programable de genomas endógenos

La capacidad de mutar regiones del genoma humano puede ayudarnos a comprender los efectos de las variantes genéticas individuales en la función de los genes. **Chen et al.** presentan una nueva herramienta para la mutagénesis de largo alcance que puede dirigirse a cualquier *locus* genómico. La edición continua asistida por helicasa (HACE) utiliza un ARN guía único (sgRNA) de nickasa-Cas9 para reclutar una enzima de fusión helicasa-desaminasa, que luego viaja más de 1000 pares de bases, lo que genera mutaciones en toda la región. Los autores multiplexaron HACE con sgRNA para diversificar las secuencias codificantes y no codificantes, identificando así mutaciones individuales que confieren resistencia a fármacos, perturban el empalme del ARN o modulan la expresión de un gen inmunológico inducible. HACE proporciona una herramienta poderosa para la mutagénesis de *loci* endógenos y tiene el potencial de explorar un nuevo espacio de secuencias a través de la evolución dirigida en células de mamíferos.

Un desafío fundamental de la genómica es trazar el impacto de los tres mil millones de bases del genoma humano en la función de las proteínas y la regulación genética. Por lo tanto, un objetivo fundamental es desarrollar estrategias para mutagenizar secuencias genómicas de manera sistemática y con un alto rendimiento. En particular, la mutagénesis dirigida de *loci* genómicos individuales podría emular el proceso de evolución natural para revelar relaciones entre la secuencia y la estructura, fenotipos de ganancia y pérdida de función y mutaciones cooperativas. Sin embargo, no existe ningún método que pueda realizar mutagénesis continua en regiones específicas en los genomas endógenos de células de mamíferos.

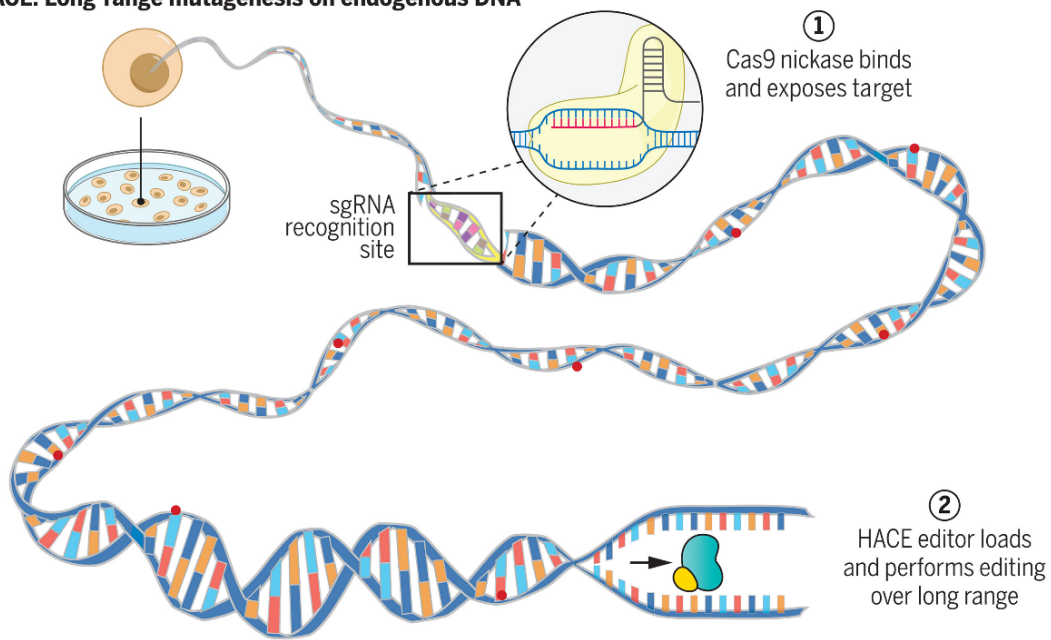
Los autores buscaron la forma de desarrollar una herramienta para realizar mutagénesis dirigida en el genoma endógeno de mamíferos. Al observar la naturaleza, observaron que las helicasas son enzimas altamente procesuales que pueden atravesar grandes regiones genómicas. Algunas helicasas, incluidas las involucradas en la reparación del daño del ADN, pueden cargar y comenzar a desenrollar el ADN en regiones de ADN monocatenario en el genoma. Razonaron que dichas helicasas podrían usarse para mutagénesis dirigida de largo alcance cuando se fusionan con una enzima desaminasa. El constructo de fusión y su intervalo de hipermutación podrían entonces ser dirigidos de forma programada, a través de ARN guía únicos (sgRNA), a regiones genómicas específicas usando una nickasa Cas9. El evento de desenrollado direccional y de largo alcance del ADN por la helicasa reclutada generará entonces mutaciones aleatorias en la región.

Diseñaron una plataforma llamada edición continua asistida por helicasa (HACE), que combina la edición de largo alcance de *loci* completos con la programabilidad de secuencia inherente a las herramientas de edición genética CRISPR. HACE usa CRISPR-Cas9 para dirigir la carga de una fusión helicasa-desaminasa para la hipermutación dirigida de la secuencia genómica corriente abajo. HACE logró la desaminación específica del *locus* a lo largo de >1000 nucleótidos con mutaciones que se acumulan continuamente con el tiempo. Evaluaron además prototipos de HACE que incorporan diversas helicasas, variantes de Cas9 y deaminasas, demostrando que tienen rangos y tasas de edición ajustables. También demostraron que HACE se puede multiplexar para dirigirse a múltiples regiones genómicas con una cantidad mínima de ARN guía. Luego aplicaron HACE en contextos genómicos codificantes y no codificantes para diseccionar funcionalmente mutaciones endógenas que confieren resistencia a fármacos, cambios en la actividad enzimática y función alterada del elemento regulador cis. En el espacio codificante, identificaron variantes que conducen a la resistencia a fármacos inhibidores de la proteína quinasa 1 activada por mitógenos (MEK1) y también identificaron variantes en SF3B1, un factor de empalme, que conducen al uso alternativo del sitio de empalme 3'. Volviendo a las regiones reguladoras, definieron variantes artificiales funcionales en las regiones potenciadoras de CD69 e identificaron bases y motivos específicos que median el impacto de los factores de transcripción RUNX en la regulación de CD69. HACE resuelve dos limitaciones a las que se enfrentan los métodos convencionales de edición de bases: el requisito de un motivo protoespaciador NGG adyacente en la secuencia de reconocimiento de sgRNA y la aparición de mutaciones incidentales que pueden crear enlaces artificiales y confundir los resultados del análisis.

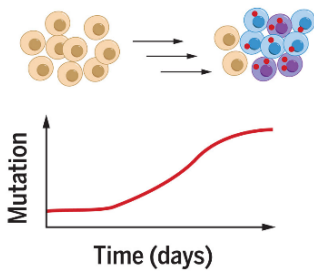
El amplio rango de edición de HACE también puede descubrir efectos combinatorios e interacciones entre múltiples mutaciones distantes en un *locus*.

HACE convierte en posible la diversificación continua, de largo alcance y programable de genomas endógenos de mamíferos. HACE ampliará sustancialmente la caja de herramientas de genómica funcional y permitirá la construcción de mapas sistemáticos de secuencia-función de genomas tanto codificantes como no codificantes. Además, HACE puede convertirse en un sistema de evolución dirigida en el genoma endógeno, lo que permite la selección de secuencias para funciones deseadas en la biología de los mamíferos.

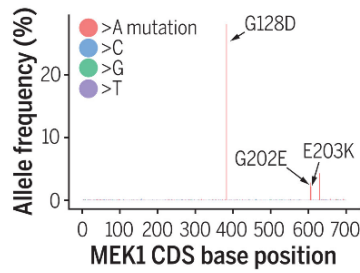
HACE: Long-range mutagenesis on endogenous DNA



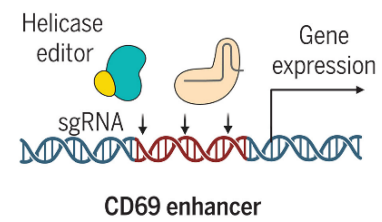
Continuous evolution



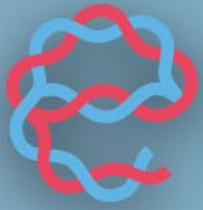
Coding variant function



Cis-regulatory sequence function



Xi Dawn Chen et al. Helicase-assisted continuous editing for programmable mutagenesis of endogenous genomes. *Science*, 11 Oct 2024, Vol 386, Issue 6718. DOI: [10.1126/science.adn5876](https://doi.org/10.1126/science.adn5876)



euroesper
health



Farmacogenómica

Impacto de CRISPR en el descubrimiento de fármacos contra el cáncer

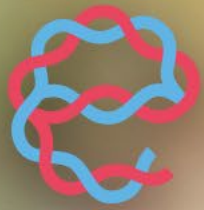
Desde su descubrimiento en 2012 como herramienta de edición de genes, CRISPR-Cas9 ha sido promocionado como un punto de inflexión para el descubrimiento de fármacos. De hecho, las tecnologías basadas en CRISPR tienen un poder sin precedentes para interrogar los mecanismos subyacentes de la enfermedad al probar sistemáticamente los efectos celulares de alteraciones genéticas específicas. Las características distintivas de la enfermedad específicas del cáncer, como la proliferación celular descontrolada y la resistencia a los medicamentos, se prestan fácilmente a exámenes CRISPR masivos y paralelos. En estos exámenes, las células individuales que albergan un ARN guía que también actúa como un código de barras para una edición de ADN de interés pueden adquirir una ventaja proliferativa competitiva o reducida en relación con otras células en el mismo grupo de prueba. Esto permite la perturbación de miles de genes en un solo experimento. Los mapas genéticos resultantes generados en líneas celulares cancerosas (CCL) y en tejidos derivados del cáncer ahora respaldan una *velocidad* y *economía* excepcionales en la racionalización del desarrollo de nuevos medicamentos y pueden acortar los plazos desde el laboratorio hasta la cabecera del paciente.

Moffat J et al. *Impact of CRISPR in cancer drug discovery. Science, 24 Oct 2024, Vol 386, Issue 6720, pp. 378-379. DOI: 10.1126/science.adi6884*

Personalización de la dosificación de risperidona, paliperidona y clozapina mediante la monitorización terapéutica de fármacos y la farmacogenética

Al combinar el conocimiento de la farmacogenética, la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) y las interacciones fármaco-fármaco (DDI), **Jose de Leon** desarrolló un modelo para personalizar la dosificación de antipsicóticos, que se aplica a la risperidona, la 9-hidroxisrisperidona o la paliperidona y la clozapina. Los fármacos se aprueban utilizando una dosis media para un paciente medio ideal, pero los farmacólogos han descrito casos atípicos: metabolizadores lentos (MP) genéticos y metabolizadores ultrarrápidos (UM). Las variables ambientales y personales también pueden hacer que los pacientes se comporten como MP o UM. La depuración del fármaco está representada por la relación concentración-dosis (C/D) en condiciones de estado estacionario y de valle. Una relación C/D muy baja indica un UM, mientras que una relación C/D muy alta indica un PM. La relación C/D total de risperidona para la formulación oral es de alrededor de 7 ng/ml por mg/día y puede verse influenciada por el polimorfismo *CYP2D6*, las interacciones con inductores e inhibidores y la función renal. La paliperidona oral tiene baja disponibilidad; su relación C/D es de alrededor de 4.1 ng/ml por mg/día y puede verse influenciada por inductores y deterioro renal. La paliperidona de acción prolongada administrada una vez al mes proporciona una relación C/D de alrededor de 7.7 ng/ml por mg/día en estado estacionario, que se espera que sea en el octavo mes (antes de la novena inyección). La TDM es particularmente importante para las formulaciones de paliperidona de acción prolongada que pueden acumularse una vez que se alcanza el estado estacionario (después de años para las formulaciones de 3 y 6 meses). En los EE. UU., las proporciones C/D de la clozapina suelen oscilar entre 0.6 (fumadores masculinos) y 1.2 (no fumadoras femeninas) ng/ml por mg/día. Las proporciones C/D de la clozapina en los asiáticos orientales parecen ser el doble. Los inhibidores (incluidos la fluvoxamina y los anticonceptivos orales) y la inflamación también pueden aumentar las proporciones C/D de la clozapina.

de Leon J. *Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. Neuropharmacology. 2020;168:107656. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.05.033*



eurospes
health



Epigenética

Premio Nobel de Medicina 2024 a los microRNAs

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2024 ha sido otorgado a dos genetistas que descubrieron los microARNs, una clase de moléculas de ARN diminutas que ayudan a controlar cómo se expresan los genes en organismos multicelulares.

Victor Ambros, que trabaja en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts en Worcester, y **Gary Ruvkun**, del Hospital General de Massachusetts (MGH) en Boston, comparten el premio de 11 millones de coronas suecas (1 millón de dólares estadounidenses), otorgado por la Asamblea Nobel en el Instituto Karolinska en Estocolmo.

Los microARNs realizan una multitud de tareas en organismos complejos, desde el desarrollo embrionario hasta la fisiología celular. Los investigadores han especulado con que estuvieron involucrados en saltos evolutivos, como los cerebros abultados de los humanos, y se los ha implicado en la aparición de cánceres y otras enfermedades.

En una conferencia de prensa el 7 de octubre, Ruvkun dijo que estaba ansioso por recibir su Nobel en la ceremonia oficial a finales de este año. Tuvo un adelanto de la ruidosa celebración cuando se unió al bioquímico del MGH Jack Szostak, quien compartió el Nobel de Medicina de 2009, en el viaje a Estocolmo.

Ambros y Ruvkun, que eran investigadores postdoctorales en el mismo grupo, publicaron sus primeros descubrimientos clave en 1993. Identificaron dos genes, llamados *lin-4* y *lin-14*, involucrados en el desarrollo del gusano redondo *Caenorhabditis elegans*. Las mutaciones en estos genes impiden que los embriones de gusanos redondos se desarrollen adecuadamente. Ambros descubrió que el gen *lin-4* bloqueaba de alguna manera la actividad del gen *lin-14*, pero no estaba claro si era un efecto directo o indirecto. Ambros, que trabajaba en laboratorios separados, se propuso mapear el gen responsable de la producción de *lin-4*, mientras que Ruvkun se centró inicialmente en *lin-14*.

Cuando Ambros identificó el gen *lin-4*, se sorprendió al descubrir que no codificaba una proteína, sino que producía una cadena de ARN curiosamente corta. El trabajo de Ruvkun sobre el gen *lin-14* (que sí codifica una proteína) ayudó a completar el panorama. Los investigadores descubrieron que la cadena de ARN *lin-4*, posteriormente llamada microARN, se une a un tramo del ARN mensajero *lin-14*, impidiendo que la proteína se produzca a través de un proceso conocido como traducción. Durante años, el descubrimiento se consideró una peculiaridad exclusiva de los gusanos redondos, sin mucha relevancia para otros organismos. Esa visión se hizo añicos en 2000, cuando el equipo de Ruvkun identificó otro microARN de *C. elegans* que, a diferencia de *lin-4*, era compartido por humanos, ratones y la mayor parte del resto del reino animal.

Aunque el genoma humano contiene cientos de microARN (alrededor de 600 distintos, más que cualquier otro organismo), a Ruvkun le intriga desde hace tiempo el hecho de que los humanos y otros mamíferos parecen haber desechado muchas pequeñas moléculas de ARN presentes en organismos como escorpiones, garrapatas, almejas y la musa de su laboratorio, *C. elegans*. Están en “los organismos más rudos del planeta, y eso hace que nuestros pequeños gusanos sean rudos”, dijo.

El descubrimiento de que los microARNs se conservan en todo el árbol de la vida hizo que este campo se expandiera. “Fue un momento decisivo en el que todos se dieron cuenta de que habíamos pasado por alto por completo toda esta capa de regulación genética”, afirma Eric Miska, biólogo de ARN de la Universidad de Cambridge (Reino Unido). “Nuestro tamiz para buscar genes era demasiado grande”.

Los estudios en ratones con genes codificadores de microARNs mutados muestran que los microARNs tienen papeles cruciales en el desarrollo, la fisiología, el comportamiento y otros rasgos, dice David Bartel, un biólogo molecular del Instituto Whitehead en Cambridge, Massachusetts. Pero averiguar exactamente cómo actúan las moléculas individuales ha sido complicado. Un solo microARN y sus parientes cercanos pueden alterar la actividad de cientos de genes diferentes, y muchos genes están controlados por más de un microARN.

El campo de las terapias con microARNs todavía está en su infancia, pero los investigadores esperan algún día aprovechar estos reguladores maestros para identificar y tratar enfermedades. Hay medicamentos de microARNs en desarrollo, pero la administración de moléculas de ARN a las células ha sido un desafío clave.

El reconocimiento de los microARNs con un premio Nobel fue una grata sorpresa para algunos investigadores. En 2006, el comité Nobel otorgó el premio de medicina o fisiología a dos investigadores por su descubrimiento de un mecanismo celular llamado interferencia de ARN, que los microARNs y otras moléculas de ARN no codificantes utilizan para influir en la actividad genética. “Los genes de microARNs se consideran ahora una clase completamente nueva de reguladores genéticos en nuestros genomas”, afirma Gunter Meister, bioquímico de la Universidad de Ratisbona (Alemania).

“Es un mecanismo fisiológico completamente nuevo que nadie esperaba”, afirmó Olle Kämpe, miembro del comité y endocrinólogo del Karolinska, durante el anuncio del premio. El trabajo destaca la importancia de la curiosidad en la investigación, añadió. “Estaban observando dos gusanos que parecían un poco raros y decidieron entender por qué. Y luego descubrieron un mecanismo completamente nuevo para la regulación genética. Creo que es hermoso”.



Victor Ambros (izquierda) y Gary Ruvkun (derecha) descubrieron el microARN, un tipo de molécula que ayuda a regular la actividad genética en nuestras células. Crédito: Steve Jennings/Getty para el premio Breakthrough

Ewen Callaway y Katharine Sanderson. Nature 634, 524-525 (2024).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03212-9>

La metilación del ADN controla la pluripotencialidad de los astrocitos en condiciones de salud y en la isquemia

Los astrocitos son el tipo de célula más abundante en el cerebro de los mamíferos y proporcionan apoyo estructural y metabólico a las neuronas, regulan las sinapsis y se vuelven reactivos después de una lesión o enfermedad. Sin embargo, un pequeño subconjunto de astrocitos se asienta en áreas especializadas del cerebro adulto, donde estos astrocitos generan activamente progenie neuronal y glial diferenciada y, por lo tanto, se los conoce como células madre neuronales. Los astrocitos parenquimatosos comunes y las células madre neuronales inactivas comparten transcriptomas similares a pesar de sus funciones muy distintas. Por lo tanto, sigue sin conocerse cómo se codifica molecularmente la actividad de las células madre. **Lukas P. M. Kremer, Santiago Cerrizuela, Hadil El-Sammak, Mohammad Eid Al Shukairi, Tobias Ellinger y colegas** examinaron el transcriptoma, la accesibilidad de la cromatina y el metiloma de las células madre neuronales y su progenie, y de los astrocitos del cuerpo estriado y la corteza cerebral en ratones adultos sanos e isquémicos. Identificaron perfiles de metilación distintos asociados con la función de los astrocitos o de las células madre. La función de las células madre está mediada por la metilación de los genes de los astrocitos y la desmetilación de los genes de las células madre que se expresan más tarde. La lesión isquémica del cerebro induce la ganancia de pluripotencia en los astrocitos del cuerpo estriado. Esta respuesta implica la reprogramación del metiloma de los astrocitos a un metiloma de células madre en presencia de la metiltransferasa *de novo* DNMT3A. La metilación del ADN es un objetivo prometedor para la medicina regenerativa.

Kremer, L.P.M., Cerrizuela, S., El-Sammak, H. et al. DNA methylation controls stemness of astrocytes in health and ischaemia. Nature 634, 415–423 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07898-9>

Autenticación de factores en la vía del ARNpi para la metilación de retrotransposones

El ARN que interactúa con PIWI (piRNA) guía la metilación del ADN de transposones jóvenes y activos durante el desarrollo de la línea germinal en ratones macho. Los piRNA unen la proteína PIWI MIWI2 (PIWIL4) a la transcripción del transposón naciente, lo que da como resultado la metilación del ADN a través de SPOCD1. La metilación del transposón requiere una gran precisión: cada copia debe estar metilada, pero la metilación fuera del objetivo debe evitarse. Sin embargo, los mecanismos subyacentes que garantizan esta precisión siguen siendo desconocidos. **Madeleine Dias Mirandela, Ansgar Zoch, Jessica Leismann, Shaun Webb, Rebecca V. Berrens y colegas** demostraron que SPOCD1 interactúa directamente con SPIN1 (SPINDLIN1), un lector de cromatina que se une principalmente a H3K4me3-K9me3. La suposición predominante es que todos los eventos moleculares necesarios para la metilación del ADN dirigida por piRNA ocurren después de la interacción de MIWI2. Descubrieron que la expresión de *SPIN1* precede a la de *SPOCD1* y *MIWI2*. Además, demostraron que las copias jóvenes de *LINE1*, pero no las antiguas, están marcadas por H3K4me3, H3K9me3 y SPIN1 antes del inicio de la metilación del ADN dirigida por piRNA. Generaron un alelo de separación de funciones *Spocd1* en el ratón que codifica una variante de SPOCD1 que ya no interactúa con SPIN1. Descubrieron que la interacción entre SPOCD1 y SPIN1 es esencial para la espermatogénesis y la metilación del ADN dirigida por piRNA de elementos LINE1 jóvenes. En base a estos resultados, los autores proponen que la metilación del ADN de LINE1 dirigida por piRNA requiere un proceso de autenticación de dos factores cronometrado en el desarrollo. La primera autenticación es el reclutamiento de SPIN1-SPOCD1 al promotor joven de LINE1, y la segunda es la interacción de MIWI2 con la transcripción naciente. Los eventos de autenticación independientes sustentan la precisión de la metilación del ADN de LINE1 dirigida por piRNA.

Dias Mirandela, M., Zoch, A., Leismann, J. et al. Two-factor authentication underpins the precision of the piRNA pathway. Nature 634, 979–985 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07963-3>

Código de histonas en las células T

Los aminoácidos dentro de las histonas pueden ser modificados covalentemente por el lactato, un metabolito generado durante la glucólisis, en un proceso llamado lactilación. **Raychaudhuri et al.** examinaron la lactilación de la histona 3 en dos lisinas, H3K9la y H3K18la, en células T CD8 humanas y de ratón. Ambas lisinas se enriquecieron en promotores de genes y coincidieron con la unión de la ARN polimerasa II y otras modificaciones de histonas, lo que sugiere que estaban asociadas con sitios de transcripción activa. H3K9la se encontró en células T vírgenes, efectoras y de memoria, mientras que H3K18la se enriqueció específicamente en células T activadas y se relacionó con un metabolismo glucolítico elevado.

La activación y la diferenciación funcional de las células T CD8⁺ están vinculadas a vías metabólicas que resultan en la producción de lactato. La lactilación es una modificación postraduccional de histona derivada del lactato. Sin embargo, no se conoce la relevancia de la lactilación de histonas en el contexto de la activación y función de las células T CD8⁺. Los autores mostraron el enriquecimiento de la lactilación de H3K18 (H3K18la) y la lactilación de H3K9 (H3K9la) en células T CD8⁺ humanas y de ratón, que actúan como iniciadores de la transcripción de genes clave que regulan la función de las células T CD8⁺. Además, observaron patrones distintos de H3K18la y H3K9la en subconjuntos de células T CD8⁺ vinculados a sus perfiles metabólicos específicos. Vieron que la modulación de H3K18la y H3K9la al apuntar a vías metabólicas y epigenéticas influye en la función efectora de las células T CD8⁺, incluida la inmunidad antitumoral, en modelos preclínicos.

Raychaudhuri, D., Singh, P., Chakraborty, B. et al. Histone lactylation drives CD8⁺ T cell metabolism and function. Nat Immunol 25, 2140–2151 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01985-9>

Los reguladores epigenéticos de la hematopoyesis clonal controlan la pluripotencialidad de las células T CD8 durante la inmunoterapia

Las inmunoterapias con células T han tenido éxito en el tratamiento de algunos cánceres intratables, pero existen limitaciones causadas por la incapacidad de las células T de persistir después de una estimulación prolongada. **Kang et al.** emprendieron un enfoque de traducción inversa para investigar los mecanismos moleculares que regulan la durabilidad de la respuesta de las células T a la inmunoterapia de bloqueo de puntos de control. Inspirados por las observaciones clínicas de individuos con síndrome mielodisplásico, se identificaron los reguladores epigenéticos (Dnmt3a, Tet2 y Asxl1) asociados con la hematopoyesis clonal utilizando modelos experimentales de agotamiento de células T. La interrupción epigenética del complejo desubiquitinasa represor del grupo polycomb resultó en la preservación de una población de células T similares a células madre que respondían a la inmunoterapia. Extendiendo este mecanismo a la terapia celular adoptiva contra el cáncer, se descubrió que la interrupción de Asxl1 otorga a las células T una eficacia terapéutica superior y una capacidad de sinergizarse con la inmunoterapia de bloqueo de puntos de control.

La estimulación sostenida de las células T CD8 promueve el desarrollo del agotamiento funcional, un destino celular terminal que se ha reconocido ampliamente como limitante de la durabilidad de las inmunoterapias basadas en células T. Este estado de agotamiento surge a través de una transición progresiva de células T progenitoras multipotentes (Tpex) a una población terminalmente diferenciada (Tex) que se ha definido como no sensible al bloqueo de puntos de control inmunitario (ICB). Los determinantes moleculares que dictan la transición del desarrollo ahora se están investigando como objetivos de ingeniería para bloquear la progresión del agotamiento de las células T y preservar la durabilidad de los enfoques de inmunoterapia.

Recientemente se ha observado que la supervivencia a largo plazo de una pequeña cohorte de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) tratados con terapia anti-PD-L1 estaba asociada a la mutación del gen *ASXL1* entre sus células T. Las mutaciones en *ASXL1*, además de *DNMT3A* y *TET2*, se asocian comúnmente con la concesión de una ventaja de supervivencia entre las células madre

hematopoyéticas, lo que da lugar a un crecimiento subclonal conocido como hematopoyesis clonal. Debido a su vínculo general con la pluripotencialidad celular, los autores investigaron el papel de estos reguladores en la transición del desarrollo de T_{pex} a T_{ex} y el impacto de la eliminación de estos reguladores en la durabilidad terapéutica durante el tratamiento anti-PD-L1.

Para investigar el papel de *Dnmt3a*, *Tet2* y *Asx1* en el desarrollo y mantenimiento de una población de células T sensibles a la ICB, diseñaron células T para que contuvieran mutaciones dentro de cada uno de estos genes y luego las expusieron a una fuente crónica de antígeno mediante su transferencia adoptiva a ratones infectados con la cepa clon 13 del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV). La interrupción de estos reguladores en un modelo canónico de agotamiento de células T les permitió mantener su cantidad y estado sensible a la ICB durante más de un año durante la exposición crónica al antígeno. A pesar de ser estimuladas y experimentar una proliferación impulsada por el antígeno durante un año, estas células T no mostraron ningún signo de crecimiento maligno. Además, el conjunto total de células T que contenían cada una de estas mutaciones se enriqueció con una gran cantidad de células T Tcf1⁺ de tipo madre. Los experimentos de transferencia adoptiva de seguimiento del destino revelaron que este subconjunto Tcf1⁺ de células T ASXL1 KO podía autorrenovarse y dar lugar a potentes efectores. El perfil transcripcional y epigenético de las células T knockout (KO) identificó a *Asx1* como un regulador del complejo deubiquitinasa represora del grupo polycomb (PR-DUB), que controla la desubiquitinación de la lisina 119 de la histona 2A, que sirve como punto de control molecular para la transición del desarrollo de T_{pex} a T_{ex}. La extensión de este conocimiento mecanicista a los modelos tumorales reveló que las células T transferidas adoptivamente con alteración de *Asx1* resistieron el agotamiento inducido por el microambiente tumoral. Además, las células T KO *Asx1* transferidas adoptivamente se sinergizaron con el bloqueo anti-PD-L1, lo que resultó en un mayor control tumoral. Finalmente, los autores demostraron que la alteración de *Asx1* de las células T específicas del tumor se correlaciona con una mayor expansión de las células T en pacientes con SMD después del tratamiento con anti-PD-L1.

Los resultados de estos estudios muestran que *DNMT3A*, *TET2* y *ASXL1* controlan el punto de control del desarrollo entre T_{pex} y las células T agotadas terminalmente. Una investigación específica sobre *Asx1* reveló su papel en la diferenciación de células T a través de la modificación epigenética de la vía PR-DUB. Estos datos articulan un enfoque de traducción inversa para definir los mecanismos moleculares que restringen el mantenimiento de las células T similares a células madre sensibles a la ICB dentro de un microambiente tumoral supresor. A través de esta investigación mecanicista de genes asociados con la supervivencia del paciente, se ha establecido una justificación científica para la modificación genética específica de reguladores epigenéticos discretos para la ingeniería futura con el fin de mejorar la durabilidad de la inmunoterapia contra el cáncer.

Tae Gun Kang et al. Epigenetic regulators of clonal hematopoiesis control CD8 T cell stemness during immunotherapy. Science, 11 Oct 2024, Vol 386, Issue 6718. DOI: 10.1126/science.adl4492



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

Nuevo papel de la serotonina como biomarcador de la interacción intestino-cerebro

La serotonina (5-hidroxitriptamina: 5-HT), un neurotransmisor que regula el estado de ánimo en el cerebro y la señalización en el intestino tiene receptores en todo el cuerpo que cumplen diversas funciones, especialmente en el intestino y el cerebro. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se utilizan para tratar la depresión, pero su eficacia es incierta. La depresión suele asociarse con síntomas gastrointestinales tempranos. Los trastornos intestinales como la dispepsia funcional, el síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal, incluidas la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, están relacionados con niveles elevados de serotonina. **Hong Nian Liu, Masanao Nakamura y Hiroki Kawashima**, del Departamento de Gastroenterología y Hepatología, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nagoya, en Japón, analizan un nuevo enfoque de la serotonina como biomarcador de la comunicación intestino-cerebro y de los órganos de todo el cuerpo, lo que puede conducir al desarrollo de tratamientos preventivos e innovadores para los trastornos intestino-cerebro, ofreciendo una mejor visibilidad y seguimiento terapéutico. También sugieren que la serotonina podría utilizarse para medir la intensidad del estrés con el fin de mejorar el autocuidado y la salud mental.

Liu HN, Nakamura M, Kawashima H. New Role of the Serotonin as a Biomarker of Gut-Brain Interaction. Life. 2024; 14(10):1280. <https://doi.org/10.3390/life14101280>

Las neuronas que expresan el canal de sodio Nav1.8 controlan las oscilaciones diarias de la ingesta de alimentos, el peso corporal y la microbiota intestinal en ratones

Evidencias recientes sugieren un papel de las neuronas sensoriales que expresan el canal de sodio Nav1.8 en el control de la homeostasis energética. Utilizando una estrategia de ablación de la toxina diftérica murina y regímenes de alimentación *ad libitum* y restringidos en el tiempo de control o dietas altas en grasas y azúcares, **Clara Bullich-Vilarrubias, Marina Romani-Pérez, Inmaculada López-Almela y colegas** exploraron estas neuronas en la ingesta de alimentos y en la regulación de los elementos gastrointestinales que transmiten la información inmunitaria y la detección de nutrientes. La ablación de las neuronas Nav1.8⁺ aumenta la ingesta de alimentos en la alimentación *ad libitum* y en régimen de alimentación restringida en el tiempo, y exacerba las variaciones diarias del peso corporal. Los ratones que carecen de neuronas Nav1.8⁺ muestran una regulación prandial deficiente de la secreción de hormonas intestinales y de la composición de la microbiota intestinal, y una inmunidad intestinal alterada. Este estudio demuestra que las neuronas Nav1.8⁺ son necesarias para controlar la ingesta de alimentos y los cambios diarios del peso corporal, así como para mantener las respuestas enteroendocrinas e inmunitarias fisiológicas y la ritmicidad de la microbiota intestinal, lo que destaca el potencial de las neuronas Nav1.8⁺ para restablecer el equilibrio energético en los trastornos metabólicos.

Bullich-Vilarrubias, C., Romani-Pérez, M., López-Almela, I. et al. Nav1.8-expressing neurons control daily oscillations of food intake, body weight and gut microbiota in mice. Commun Biol 7, 219 (2024). <https://doi.org/10.1038/s42003-024-05905-3>

Las comunidades de fagos en biopelículas relacionadas con el hogar se correlacionan con huéspedes bacterianos

El estadounidense promedio pasa el 93% de su tiempo en entornos contruidos. Casi el 70% de ese tiempo se produce en su lugar de residencia. La salud y el bienestar humanos están intrínsecamente ligados a la calidad de nuestros entornos personales y los microbiomas que los pueblan. Por el contrario, el microbioma del entorno construido se siembra, se forma y se remodela según el comportamiento de los ocupantes, la limpieza, la higiene personal y las elecciones alimentarias, así como la ubicación geográfica y la variabilidad de la infraestructura. **Stefanie Huttelmaier et al.** se centraron en el estudio de la presencia de virus en las biopelículas domésticas, específicamente en

los cabezales de ducha y en los cepillos de dientes. Se ha demostrado que los bacteriófagos, virus que infectan a las bacterias con una alta especificidad del huésped, impulsan la estructura y la función de la comunidad microbiana a través de la infección del huésped y la transferencia horizontal de genes en los sistemas ambientales. Debido al entorno dinámico, con cambios extremos de temperatura, períodos de humectación/secado y exposición a productos de higiene/limpieza, además de la baja biomasa y la naturaleza transitoria de los microbiomas interiores, plantearon la hipótesis de que la infección del huésped del fago en estos entornos construidos únicos es diferente de las interacciones de la biopelícula ambiental. Abordaron la hipótesis mediante metagenómica, consultando 34 metagenomas de cepillos de dientes y 92 de cabezales de ducha. Representativas de biopelículas en el entorno construido, estas interfaces demuestran distintos niveles de interacción con los ocupantes. Identificaron 22 OTU virales completas, 232 de alta calidad y 362 de calidad media. La riqueza de la comunidad viral se correlacionó con la riqueza bacteriana, pero no con los índices de Shannon o Simpson. De las OTU virales de calidad con cobertura suficiente (614), 532 estaban conectadas con 32 familias bacterianas, de las cuales solo *Sphingomonadaceae*, *Burkholderiaceae* y *Caulobacteraceae* se encuentran tanto en cepillos de dientes como en cabezales de ducha. La baja identidad de nucleótidos promedio con las secuencias de referencia y una alta proporción de marcos de lectura abiertos anotados como hipotéticos o desconocidos indican que estos entornos albergan muchos fagos nuevos y no caracterizados. Los resultados de este estudio revelan la escasez de información disponible sobre los bacteriófagos en ambientes interiores e indican la necesidad de métodos más centrados en los virus para la extracción de ADN y la secuenciación específica destinada a comprender el impacto viral en el microbioma en el entorno construido.

Huttelmaier S, Shuai W, Sumner JT, Hartmann EM. Phage communities in household-related biofilms correlate with bacterial hosts. *Interactions Between Natural and Built Environment Microbiomes in a One Health Context. Front. Microbiomes*, 09 October 2024 Sec. *Environmental Microbiomes*. Volume 3 - 2024 | <https://doi.org/10.3389/frmbi.2024.1396560>.

Una señal del cerebro al intestino controla la absorción de grasa intestinal

Aunque la grasa es una fuente crucial de energía en las dietas, su ingesta excesiva conduce a la obesidad. Se cree predominantemente que la absorción de grasas en el intestino se produce de forma autónoma por difusión. Sin embargo, todavía se desconoce en gran medida si el proceso está controlado por el eje cerebro-intestino. **Qianqian Lyu, Wenzhi Xue, Ruixin Liu, Qinyun Ma, Vikram Babu Kasaragod, Shan Sun, Qian Li** y un amplio grupo de **colaboradores** demostraron que el núcleo motor dorsal del vago (DMV) desempeña un papel clave en este proceso. La inactivación de las neuronas del DMV reduce la absorción de grasa intestinal y en consecuencia, provoca pérdida de peso, mientras que la activación del DMV aumenta la absorción de grasa y el aumento de peso. Cabe destacar que la inactivación de una subpoblación de neuronas del DMV que se proyectan al yeyuno acorta la longitud de las microvellosidades, lo que reduce la absorción de grasa. Además, identificaron un compuesto natural, puerarín, que imita la supresión de la vía DMV-vagus, lo que a su vez conduce a una absorción reducida de grasa. Los métodos químicos de fotoafinidad y la microscopía electrónica criogénica de la estructura de un complejo receptor GABAA-puerarín revelan que el puerarín se une a un sitio modulador alostérico. En particular, la eliminación condicional de Gabra1 en el DMV elimina en gran medida la pérdida de grasa intestinal inducida por puerarín. La supresión del eje DMV-vago-yeyuno controla la absorción de grasa intestinal al acortar la longitud de las microvellosidades. El potencial terapéutico de la unión de puerarín a GABRA1 en la pérdida de grasa abre nuevas vías de investigación.

Lyu, Q., Xue, W., Liu, R. et al. A brain-to-gut signal controls intestinal fat absorption. *Nature* 634, 936–943 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07929-5>

El “batido de caca materna” mejora el microbioma de los bebés nacidos por cesárea

Los resultados preliminares de un ensayo clínico demuestran que administrar trasplantes fecales a niños nacidos por cesárea es prometedor. Alimentar a un bebé nacido por cesárea con leche que contenga un poquito de la caca de su madre introduce microbios beneficiosos en su intestino, según un ensayo clínico. El enfoque podría algún día ayudar a prevenir enfermedades durante la infancia y más adelante en la vida. El estudio, cuyos resultados preliminares se dieron a conocer durante la IDWeek, una reunión de especialistas en enfermedades infecciosas y epidemiólogos en Los Ángeles, California, es el primer ensayo controlado aleatorio que prueba el concepto del “batido de caca”.

Los hallazgos preliminares confirman la hipótesis de los investigadores de que un pequeño trasplante de materia fecal es suficiente para tener un efecto positivo en el microbioma del bebé, dice **Otto Helve**, director del departamento de salud pública del Instituto Finlandés de Salud y Bienestar en Helsinki e investigador principal del estudio.

Algunos estudios muestran que los bebés nacidos por cesárea, en lugar de por parto vaginal, tienen un mayor riesgo de asma, inflamación del sistema digestivo y otras enfermedades asociadas con un sistema inmunológico disfuncional. Los científicos creen que estas diferencias surgen porque los bebés nacidos por cesárea no están expuestos a los microbios de la vagina y los intestinos de sus madres, que no los colonizan rápidamente. Los estudios incluso han demostrado que los bebés nacidos por cesárea son más vulnerables a los patógenos en los hospitales que los bebés nacidos por parto vaginal.

Se han realizado experimentos para compensar esto frotando a los bebés nacidos por cesárea con microbios de la vagina de su madre o administrándoles estos microbios por vía oral, una práctica conocida como “siembra vaginal”. Pero esta técnica ha tenido un éxito limitado, porque los microbios vaginales, según han descubierto los científicos, no pueden colonizar eficazmente los intestinos de los bebés, dice **Yan Shao**, un científico del microbioma del *Wellcome Sanger Institute* en Hinxton, Reino Unido.

Helve y sus colegas han sido pioneros en probar si los trasplantes fecales pueden mejorar la salud del microbioma del bebé. En su último ensayo, en el que participaron mujeres que iban a tener una cesárea en el Hospital Universitario de Helsinki, los investigadores mezclaron un líquido que contenía 3.5 miligramos de heces de la madre con leche y le dieron la mezcla al bebé correspondiente. Hicieron esto con 15 bebés durante su primera toma. Otros 16 bebés recibieron un placebo.

Un análisis de las muestras de heces de los bebés mostró que los dos grupos tenían una diversidad microbiana similar al nacer, pero a partir del segundo día de vida hay una marcada diferencia entre los dos grupos, que persistió hasta los 6 meses de edad, cuando los bebés comienzan a comer alimentos sólidos. El ensayo, que hará un seguimiento de los bebés durante sus primeros dos años, está en curso, pero los primeros datos coinciden con lo observado en un pequeño estudio piloto sin un grupo placebo publicado por el mismo equipo en 2020. Los investigadores estudiaron a siete bebés y descubrieron que los microbiomas de los que recibieron un trasplante fecal materno se desarrollaron de manera similar a los de los bebés nacidos por parto vaginal.

Dado el éxito del estudio piloto, “no es sorprendente que el trasplante de microbiota fecal materna marque una diferencia en la microbiota de los bebés nacidos por cesárea” en el último ensayo, dice Shao. Señala que, aunque el ensayo es un estudio clínico importante, no compara directamente el microbioma de los bebés tratados por cesárea con el de los bebés nacidos por parto vaginal, lo que sería necesario para demostrar que la técnica restaura eficazmente los microbiomas afectados por la cesárea.

Los investigadores enfatizan que nadie debería intentar este enfoque en casa. Los participantes del ensayo pasaron por una evaluación exhaustiva. “Hay que asegurarse de que la materia fecal que se le da al recién nacido no incluya patógenos que puedan causar una enfermedad”, dice Helve. De las 90 mujeres incluidas inicialmente, 54 fueron excluidas debido a la presencia de patógenos u otro fallo en la detección.

Helve advierte de que es poco probable que el enfoque sea adecuado para todos los bebés nacidos por cesárea. En un grupo suficientemente grande de niños, se tiene suficiente poder estadístico para ver que algunas enfermedades, como el asma, son más frecuentes en los nacidos por cesárea. Pero a nivel individual, las diferencias son muy pequeñas. Por eso, su equipo está estudiando si los grupos con alto riesgo de desarrollar ciertas enfermedades se beneficiarían más.

Un próximo paso importante en este campo, sería identificar los microbios intestinales maternos específicos que tienen más probabilidades de transmitirse y colonizar los intestinos de sus bebés. Shao pregunta: Si estas especies existen en las poblaciones humanas, ¿no sería más eficaz y seguro administrar a los recién nacidos un trasplante hecho en laboratorio que esté garantizado y libre de patógenos?

Mariana Lenharo. Nature 635, 17-18 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03449-4>



euroespes
health



Miscelánea Médica

Reacción del Cerebro a la Píldora Anticonceptiva

¿Cómo reacciona el cerebro a los anticonceptivos? Una investigadora se realizó 75 exploraciones para averiguarlo. Las exploraciones exhaustivas revelan cambios rítmicos en el cerebro durante el ciclo menstrual y mientras se toma la píldora.

En Chicago, Illinois, la neurocientífica **Carina Heller** se metía en el escáner cerebral de su universidad a las 7:30 a.m. y permanecía inmóvil durante una hora y media, sin quedarse dormida. Según sus cálculos, esto la ha convertido en la mujer más explorada en la ciencia.

El objetivo de Heller era catalogar cómo cambia su cerebro durante su ciclo menstrual, con y sin anticonceptivos orales. Sus hallazgos sugieren que la morfología y la conectividad del cerebro cambian diariamente a lo largo del ciclo natural y están influenciadas por las píldoras anticonceptivas, según los resultados preliminares presentados en la conferencia anual de la Sociedad de Neurociencia de este año.

Heller forma parte de un grupo de investigadores de la salud de la mujer que están cansados de esperar a que los datos lleguen poco a poco sobre un área crónicamente poco estudiada, y han tomado el asunto en sus propias manos subiéndose a una máquina de imágenes cerebrales.

Los anticonceptivos orales a menudo contienen versiones sintéticas de una o dos hormonas que el cuerpo produce naturalmente: progesterona y estrógeno. Estas hormonas previenen el embarazo de varias maneras, impidiendo que los ovarios liberen un óvulo. Los reguladores estadounidenses aprobaron el primer anticonceptivo oral en 1960. En dos años, más de un millón de personas tomaban "la píldora". Hoy, más de 150 millones de personas en edad reproductiva en todo el mundo toman anticonceptivos orales, lo que los coloca entre los medicamentos más utilizados en el mundo. Muchas toman la píldora por razones no relacionadas con la concepción, como controlar el acné, regular los ciclos menstruales o ayudar a aliviar los síntomas menstruales y las migrañas.

Décadas de datos sobre estos medicamentos sugieren que, en general, son seguros, pero sus efectos sobre el cerebro siguen sin estudiarse lo suficiente. Por ejemplo, aunque algunas personas informan que experimentan una disminución de la depresión y la ansiedad, otras descubren que estos síntomas empeoran, y no está claro por qué.

Muchas personas comienzan a tomar la píldora durante la pubertad, que es un momento crucial para la maduración del cerebro, por lo que es importante comprender cómo afecta el desarrollo neurológico.

La mayoría de los experimentos de neuroimagen utilizan tecnología de resonancia magnética para escanear los cerebros de 10 a 30 participantes solo una o dos veces, lo que resulta costoso de realizar. Este enfoque no tiene en cuenta la variación diaria en la morfología y la conectividad cerebral. Un número cada vez mayor de estudios de neuroimagen utilizan en cambio una técnica llamada "muestreo denso", en la que los investigadores escanean a uno o varios participantes repetidamente para crear un conjunto de datos de alta resolución. El muestreo denso captura observaciones que de otro modo podrían pasarse por alto, pero el pequeño tamaño de la muestra da como resultado una generalización limitada de los hallazgos a poblaciones más grandes. Aun así, al comparar conjuntos de datos entre participantes, especialmente aquellos que tienen diferentes reacciones a la píldora, los investigadores podrían ser capaces de identificar qué impulsa los diferentes efectos secundarios.

Utilizando este enfoque, Heller se escaneó a sí misma 25 veces durante 5 semanas, capturando imágenes en diferentes etapas de su ciclo menstrual natural. Unos meses más tarde, comenzó a tomar anticonceptivos orales y luego esperó 3 meses antes de escanearse a sí misma otras 25 veces en 5 semanas. En ese momento, Heller dejó de tomar la píldora, esperó otros 3 meses y se realizó una última exploración 25 veces durante 5 semanas. También se le extrajo sangre y completó una encuesta sobre su estado de ánimo después de cada exploración. Heller encontró un patrón rítmico de cambio en el volumen cerebral y la conectividad entre las regiones cerebrales a lo largo de su ciclo menstrual, con un volumen y una conectividad que disminuían ligeramente mientras tomaba anticonceptivos orales. (Un mayor volumen cerebral o conectividad no implica una mejor función cerebral, y viceversa).

Este patrón volvió en gran medida a su estado anterior después de que dejó de tomar la medicación, lo que demuestra que el cerebro es "bastante adaptable".

Heller se inspiró en un estudio en el que Pritschet escaneó su propio cerebro durante 30 días consecutivos durante su ciclo menstrual natural y durante 30 días más mientras tomaba anticonceptivos orales. Esto fue parte de un proyecto que Pritschet llama 28andMe: el nombre es un guiño a la empresa de genética de consumo 23andMe en el sur de San Francisco, California, y a los 28 días de un ciclo menstrual canónico.

Los datos del proyecto de Pritschet mostraron que los niveles más altos de estrógeno impulsan a ciertas redes cerebrales importantes a estar más conectadas funcionalmente. Una de ellas era la "red de modo predeterminado", que está activa durante la ensoñación y está involucrada en la memoria. La progesterona tuvo el efecto opuesto. Pritschet también escaneó a su esposo durante 30 días consecutivos en un proyecto derivado llamado 28andHe, para comprender los efectos de las fluctuaciones hormonales en el cerebro masculino.

Heller planea ahora comparar sus datos con los de una mujer con endometriosis, una enfermedad dolorosa que afecta hasta al 10% de las mujeres en edad reproductiva, para entender si las fluctuaciones hormonales en el cerebro podrían estar impulsando la enfermedad.



Max Kozlov. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03368-4>.

La primera terapia del mundo que utiliza células de donantes permite la remisión de enfermedades autoinmunes

El éxito del tratamiento en tres personas genera esperanzas de que se produzcan en masa terapias CAR-T de vanguardia. Las graves enfermedades autoinmunes de una mujer y dos hombres han entrado en remisión después de ser tratados con células inmunitarias modificadas mediante bioingeniería y CRISPR1. Los tres individuos de China son las primeras personas con trastornos autoinmunes que reciben tratamiento con células inmunitarias modificadas a partir de células de donantes, en lugar de las extraídas de sus propios cuerpos. Este avance es el primer paso hacia la producción en masa de este tipo de terapias.

Uno de los receptores, el Sr. Gong, un hombre de 57 años de Shanghái, tiene esclerosis sistémica, que afecta al tejido conectivo y puede provocar rigidez de la piel y daño a los órganos. Dice que tres días después de recibir la terapia, sintió que su piel se aflojaba y podía empezar a mover los dedos y abrir la boca de nuevo. Dos semanas después, volvió a su trabajo de oficina. "Me siento muy bien", dice, más de un año después de recibir el tratamiento.

Las células inmunes modificadas, llamadas células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), han demostrado ser muy prometedoras en el tratamiento de cánceres de la sangre, y se han aprobado media docena de productos en los Estados Unidos. También muestran potencial para tratar enfermedades autoinmunes como el lupus y la esclerosis múltiple, en las que las células inmunes rebeldes liberan autoanticuerpos que atacan el propio tejido del cuerpo. Pero la terapia generalmente depende de las propias células inmunes de una persona, y esta personalización la hace costosa y requiere mucho tiempo. Por lo tanto, los investigadores han comenzado a crear terapias CAR-T a partir de células inmunes donadas. Si tiene éxito, el enfoque permitiría a las compañías farmacéuticas aumentar la producción, lo que podría reducir los costes y los tiempos de producción. En lugar de fabricar un tratamiento para una persona, se podrían hacer terapias para más de 100 personas a partir de las células de un donante, dice Lin Xin, inmunólogo de la Universidad Tsinghua en Beijing. Las células CAR T derivadas de donantes se han utilizado para tratar a personas con cáncer, pero con un éxito limitado hasta ahora.

El ensayo, dirigido por **Xu Huji**, reumatólogo de la Universidad Médica Naval de Shanghái, es el primero en informar los resultados para enfermedades autoinmunes. Fueron publicados en *Cell* el mes pasado. Más de seis meses después de recibir el tratamiento, las afecciones de los receptores permanecieron en remisión. Otras dos docenas de personas han recibido el tratamiento derivado del donante y un producto ligeramente modificado. Los resultados han sido en gran medida positivos.

El éxito y la seguridad de la terapia parecen prometedores, pero aún deben demostrarse en muchas más personas antes de que los investigadores puedan sacar conclusiones sobre su amplia aplicación, dice Christina Bergmann, reumatóloga del Hospital Universitario de Erlangen en Alemania. Pero si tiene éxito en más personas durante un período de tiempo más largo, "podría resultar un cambio de paradigma", dice Daniel Baker, inmunólogo de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia. Más de 80 enfermedades autoinmunes están relacionadas con el mal funcionamiento de las células inmunitarias.

La terapia con células CAR-T generalmente implica la extracción de células inmunitarias conocidas como células T de la persona que se está tratando. Las células se embellecen con proteínas CAR que se dirigen a las células B y luego se vuelven a infundir en el cuerpo de la persona. El proceso para crear células CAR-T a partir de células inmunitarias donadas es similar. Xu y sus colegas extrajeron células T de una mujer de 21 años y las llenaron con CAR que reconocen CD19, un receptor que se encuentra en la superficie de las células B. Utilizaron la herramienta de edición genética CRISPR-Cas9 para eliminar cinco genes en las células T, para evitar que tanto las células injertadas ataquen el cuerpo del huésped como que el sistema inmunológico del huésped ataque a las células del donante. La primera persona que recibió el tratamiento, en mayo de 2023, fue una mujer de 42 años con un tipo de miopatía autoinmune, que se dirige al tejido muscular esquelético, lo que provoca debilidad y fatiga. El señor Gong y otro hombre de 45 años padecían una forma agresiva de esclerosis. Comenzaron sus tratamientos en junio y agosto de 2023. Una vez inyectadas en los receptores, las células CAR T se pusieron a trabajar. Se multiplicaron, atacaron y destruyeron todas las células B, incluidas las células patógenas vinculadas a las enfermedades autoinmunes. Las células T modificadas genéticamente sobrevivieron durante semanas en los receptores antes de desaparecer en gran medida. Finalmente, regresaron nuevas células

B sanas, pero ninguna patógena. Se ha observado una respuesta similar en personas con enfermedades autoinmunes que recibieron células CAR T derivadas de sus propias células.

Dos meses después del tratamiento, los investigadores dicen que la mujer logró una remisión completa y mantuvo ese estado en su seguimiento de seis meses. Baker dice que aunque la mujer mostró claras mejoras clínicas, sería más cauteloso al llamarla remisión completa, dado el corto tiempo de evaluación. Los autoanticuerpos de la mujer habían disminuido a niveles indetectables, y su fuerza muscular y movilidad habían mejorado drásticamente. Los dos hombres también vieron mejoras significativas en sus síntomas, incluida la curación de la formación de tejido cicatricial, y disminuciones en los niveles de autoanticuerpos. Ninguno de los individuos experimentó una reacción inflamatoria extrema conocida como síndrome de liberación de citocinas, que se ha observado en algunas personas con cáncer que han recibido terapia CAR-T, y no hubo evidencia de que el injerto atacara al huésped. Pero los investigadores todavía están tratando de determinar si el cuerpo del huésped rechaza el injerto con el tiempo.

Una preocupación de seguridad clave observada en algunas personas que han recibido terapia de células CAR-T para el cáncer es la aparición de nuevos tumores, aunque los investigadores todavía están investigando si están relacionados con la terapia. Baker dice que es demasiado pronto para saber si las personas con enfermedades autoinmunes que son tratadas con células T CAR derivadas de donantes enfrentarán este riesgo.

Smriti Mallapaty. Nature 634, 519-520 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03209-4>

Wang, X. et al. Cell 187, 4890-4904 (2024).

Administración intratecal de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo en lesiones traumáticas de la médula espinal

La administración intratecal de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo expandidas mediante cultivo autólogo (AD-MSC) podría utilizarse para tratar la lesión traumática de la médula espinal (LME). **Mohamad Bydon, Wenchun Qu, F. M. Moinuddin, Christine L. Hunt, Kristin L. Garlanger y colegas** realizaron un ensayo de fase I (ClinicalTrials.gov: NCT03308565) en 10 pacientes con grado A o B en la escala de deterioro de la Asociación Estadounidense de Lesiones Medulares (AIS) en el momento de la lesión. El resultado primario del estudio fue el perfil de seguridad, tal como se captó por la naturaleza y frecuencia de los eventos adversos. Los resultados secundarios incluyeron cambios en las puntuaciones sensoriales y motoras, imágenes, marcadores de líquido cefalorraquídeo y potenciales evocados somatosensoriales. La fabricación y administración del régimen fueron exitosas para todos los pacientes. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza y dolor musculoesquelético, observados en 8 pacientes. No se observaron efectos adversos graves. En el seguimiento final, siete pacientes demostraron una mejoría en el grado AIS desde el momento de la inyección. El estudio cumplió con el objetivo principal, demostrando que la recolección y administración de AD-MSC fueron bien toleradas en pacientes con LME traumática.

Bydon, M., Qu, W., Moinuddin, F.M. et al. Intrathecal delivery of adipose-derived mesenchymal stem cells in traumatic spinal cord injury: Phase I trial. Nat Commun 15, 2201 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-46259-y>

Torniquete Neural

Un "torniquete neural" aumenta la estabilidad del coágulo sanguíneo en pruebas con humanos. La estimulación eléctrica cerca de la oreja podría ayudar a reducir el sangrado. Los investigadores esperan que algún día la técnica pueda usarse antes de una cirugía, un parto y otros eventos que presenten un riesgo de sangrado peligrosamente descontrolado. El tratamiento, llamado "torniquete neural" por sus creadores, ayuda a potenciar la actividad de las plaquetas, que son fragmentos de células que forman coágulos sanguíneos, según los resultados preliminares presentados en la conferencia de la Sociedad de Neurociencia de 2024.

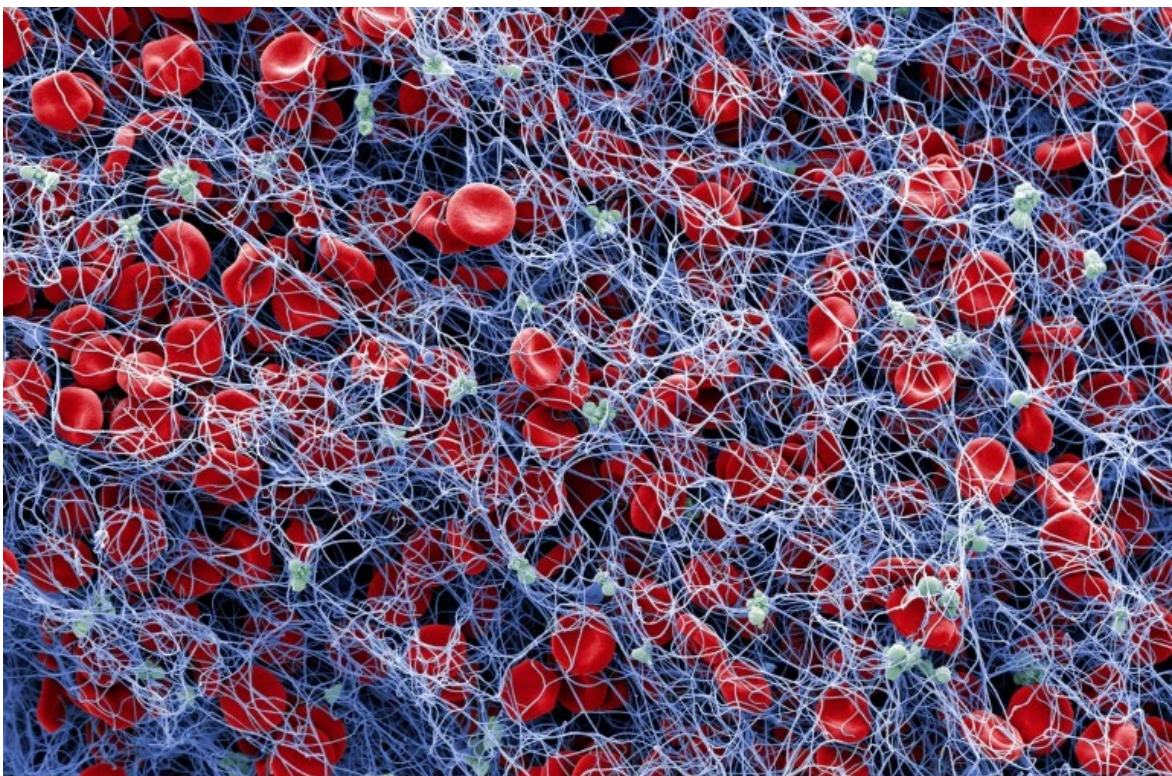
Las hemorragias, o sangrados incontrolados, son responsables de unas 60 000 muertes cada año en Estados Unidos. Para intentar reducir esa cifra, **Huston y sus colegas** están desarrollando un tratamiento que actúa sobre los nervios vagos, que son grandes redes de fibras nerviosas que

conectan el cuerpo con el cerebro. A pesar de su nombre, el tratamiento no funciona como un torniquete típico que bloquea el flujo sanguíneo a los apéndices lesionados. En cambio, los pulsos eléctricos ayudan a estimular el bazo, que almacena alrededor de un tercio de las plaquetas del cuerpo. La estimulación incita al bazo a preparar las plaquetas para formar un coágulo. Para probar el tratamiento, los investigadores realizaron pequeños cortes en las orejas de cerdos sanos. En comparación con los animales que no recibieron el tratamiento, los cerdos tratados perdieron un 50% menos de sangre y la duración de su sangrado fue un 40% más corta. El equipo también probó el tratamiento en ratones con hemofilia, una enfermedad en la que la sangre no coagula correctamente, y obtuvo resultados similares. El experimento también dio pistas sobre cómo la estimulación nerviosa logra estos resultados: aumenta la absorción de calcio por parte de las plaquetas en el bazo y las hace más propensas a liberar sus entrañas cuando llegan a un vaso sanguíneo dañado. Ambas acciones son clave para la formación de coágulos.

El año pasado, Huston y Spark Biomedical, una empresa de biotecnología con sede en Dallas, Texas, lanzaron un ensayo del tratamiento en 30 personas. En algunos participantes, los investigadores aplicaron corrientes eléctricas suaves en uno de los dos sitios de estimulación cerca de la oreja; los participantes de control recibieron una estimulación simulada. Los resultados preliminares muestran que el tratamiento aumenta modestamente la estabilidad del coágulo y la activación de las plaquetas.

La escala de tiempo del tratamiento podría ser un problema: las plaquetas se activaron más intensamente 2 horas después de la estimulación, lo que podría hacer que el dispositivo no sea práctico para su uso en la sala de emergencias. Huston todavía está analizando datos sobre si el tratamiento podría provocar una coagulación excesiva en otras partes del cuerpo. Tampoco está claro si una mayor estabilidad del coágulo se traducirá en una disminución del sangrado.

El tiempo y el volumen de sangrado son más difíciles de estudiar en personas que en animales, debido a preocupaciones éticas sobre el daño intencional a los humanos. Aun así, podría ser posible determinar la eficacia del tratamiento estudiando a personas con hemofilia o que estén a punto de someterse a una cirugía. Los investigadores también están probando el dispositivo en mujeres con enfermedad de von Willebrand tipo 1, que a menudo experimentan sangrado menstrual excesivo y pierden hasta un litro de sangre durante la menstruación.



Las plaquetas y los glóbulos rojos se mezclan en un coágulo de sangre (coloreado artificialmente). Crédito: Anne Weston, EM STP, The Francis Crick Institute/Science Photo Library.

Max Kozlov. *Nature* 634, 766 (2024) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03330-4>

El embarazo despierta retrotransposones para ayudar a producir sangre adicional

El crecimiento de un bebé requiere mucha sangre adicional (alrededor de un 20% más de glóbulos rojos al final de los 9 meses) para sustentar al feto en desarrollo y a la placenta que lo nutre. Este aumento está parcialmente controlado por hormonas, pero los investigadores aún no saben exactamente cómo los humanos y otros mamíferos aumentan el suministro.

Un equipo de investigación ofrece en *Science* una explicación sorprendente: el embarazo despierta elementos antiguos, similares a virus, en los genomas de los mamíferos, lo que desencadena una respuesta inmune que pone en marcha la producción de sangre. Los hallazgos, que se basan en análisis genéticos de células madre de ratones y humanos, apuntan a otro papel beneficioso para las secuencias de ADN que antes se pensaba que no tenían ninguna función útil.

Aunque los investigadores conocen desde hace tiempo estas secuencias parecidas a virus, también conocidas como transposones o genes saltarines, el nuevo estudio propone que el cuerpo las ha cooptado para desencadenar la inflamación como una forma de impulsar una función fisiológica. Los transposones son secuencias genéticas que pueden copiarse y pegarse a sí mismas, y representan casi la mitad del genoma humano. Aunque la mayoría se han inactivado en varios puntos de la historia de los mamíferos, algunos han seguido saltando, creando grandes regiones de secuencias repetitivas y mutaciones que, en ocasiones, son dañinas cuando los sitios de inserción están en genes humanos. Lejos de ser "ADN basura", una descripción despectiva que los biólogos han tratado de erradicar durante años, los transposones ahora están vinculados a la regulación de la expresión genética, la generación de nueva diversidad genética y, potencialmente, incluso el desarrollo embrionario.

El equipo que está detrás del hallazgo del embarazo no se había propuesto estudiar los transposones. El biólogo de células madre **Sean Morrison**, director del Instituto de Investigación del Centro Médico Infantil del Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern, y **sus colegas** estaban haciendo un seguimiento de su trabajo anterior que demostraba que el estrógeno, que aumenta durante el embarazo, hace que las células madre del bazo se multipliquen y se conviertan en glóbulos rojos. Para profundizar más, la coautora del estudio **Julia Phan**, estudiante de posgrado en el laboratorio de Morrison, estaba comparando la expresión genética en esas células madre sanguíneas de ratones preñados y no preñados. En su análisis, Phan optó por no descartar la actividad de los transposones, un paso estándar en muchos estudios. Encontró una "activación masiva" de un subconjunto de genes saltarines conocidos como retrotransposones en las células productoras de sangre del bazo y, en menor medida, en la médula ósea, donde normalmente se produce la sangre.

El equipo descubrió que las células madre reaccionaban a la explosión de retrotransposones activando proteínas clave implicadas en las respuestas inmunitarias antivirales, lo que a su vez hacía que estas células se multiplicaran y, en algunos casos, se convirtieran en glóbulos rojos. Los ratones modificados genéticamente para que carecieran de genes inmunitarios clave no mostraron un aumento tan drástico de los glóbulos rojos durante el embarazo, y tampoco lo hicieron los animales tratados con fármacos conocidos como inhibidores de la transcriptasa inversa, que bloquean la enzima que utilizan los retrotransposones para copiarse y pegarse a sí mismos.

En cuanto a los seres humanos, el equipo analizó las células madre presentes en muestras de sangre de alrededor de una docena de mujeres embarazadas y descubrió que tendían a tener una mayor actividad de retrotransposones en comparación con las células de personas que no estaban embarazadas. Cuando los investigadores estudiaron la sangre de seis mujeres embarazadas que tomaban inhibidores de la transcriptasa inversa para tratar el VIH (que utilizan la misma enzima que los retrotransposones), descubrieron que estas personas experimentaron descensos en los niveles de hemoglobina durante el embarazo y todas se volvieron anémicas. Los hallazgos apuntan a un nuevo factor impulsor de la producción de glóbulos rojos y una posible causa de anemia en algunas personas, dice Sant-Rayn Pasricha, hematólogo y biólogo molecular del Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall, que no participó en el trabajo. Sin embargo, advierte que "será importante que otros repitan y validen estos hallazgos en una variedad de condiciones clínicas" antes de que puedan aplicarse en un entorno médico.

El coautor del estudio **Alpaslan Tasdogan**, dermatólogo del Hospital Universitario de Essen, está planeando un estudio clínico más amplio para aprender más sobre los cambios de retrotransposones durante el embarazo y cómo ayudar a las personas que sufren anemia.

Por ahora no está claro qué es exactamente lo que hace que el embarazo despierte los transposones de una persona, dice Paolo Mita, un biólogo molecular de *NYU Langone Health*. Una pista podría provenir de cómo se empaqueta el ADN en las células madre de la sangre, que cambia cuando los ratones se quedan embarazados o son tratados con estrógeno, demostraron los investigadores. La extracción repetida de grandes cantidades de sangre de ratones no embarazados también despertó los retrotransposones en las células madre de la sangre, lo que indica que el embarazo no es el único desencadenante.

Varios investigadores dijeron que era sorprendente que los mamíferos embarazados hayan evolucionado para depender de la actividad de los retrotransposones, que, después de todo, pueden causar mutaciones en las células huésped. Morrison especula que el cuerpo podría bloquear de alguna manera estas secuencias similares a virus para que no se reinserten en el ADN humano, o solo activar los retrotransposones en algunas células madre.

Sea cual sea el mecanismo específico, Morrison y Tasdogan sospechan que estos elementos desempeñan papeles útiles en mucho más que la sangre, y podrían ser importantes contribuyentes a la generación de tejido en todo el cuerpo, una idea que ya está siendo explorada por otros grupos de investigación.

Catherine Offord. Science. 24 Oct 202. doi: 10.1126/science.z5vr48z

Chaperonopatías/Tricopatías cerebrales

Las mutaciones que alteran el plegamiento de una proteína chaperona pueden provocar malformaciones cerebrales. El plegamiento adecuado de las proteínas en sus estructuras tridimensionales codificadas genéticamente les permite llevar a cabo interacciones y actividades precisas. Por lo tanto, la proteostasis, o el mantenimiento del proteoma (todas las proteínas expresadas en una célula, tejido u organismo en un momento específico) en un estado funcionalmente plegado, es esencial para la vida. Varias chaperonas, incluido el complejo de anillo TCP-1/chaperonina que contiene TCP-1 (TRiC/CCT), ayudan al plegamiento y desplegamiento de proteínas para mantener la proteostasis. **Kraft et al.** presentan en *Science* evidencias de que múltiples variantes de TRiC están asociadas con trastornos cerebrales en humanos y caracterizan el efecto de estas mutaciones vinculadas a enfermedades en la función de TRiC en varias especies modelo. Los hallazgos identifican una nueva clase de patologías asociadas con defectos de chaperonas (chaperonopatías) y respaldan la noción de que la función de TRiC es indispensable para el desarrollo normal del cerebro.

La malformación cerebral es un desarrollo cerebral prenatal anormal que se asocia con discapacidades importantes, incluidas convulsiones y deterioro cognitivo. Kraft et al. realizaron la secuenciación del genoma en individuos con malformación cerebral e identificaron mutaciones en subunidades de la máquina de plegamiento de proteínas TRiC. En varios modelos, estas mutaciones indujeron defectos en la proliferación y el desarrollo neuronal, así como una variedad de defectos en las estructuras intracelulares y las vías que involucran actina, microtúbulos y mitocondrias. Estos resultados revelan un papel crítico para el plegamiento de proteínas en el desarrollo cerebral y sugieren que las mutaciones TRiC podrían definir un grupo de malformaciones cerebrales.

Las malformaciones del cerebro son comunes y varían en gravedad, desde insignificantes hasta potencialmente fatales. Sus causas no se han dilucidado por completo. Florian Kraft y colegas muestran variantes patógenas en la maquinaria central de plegamiento de proteínas TRiC/CCT en individuos con malformaciones cerebrales, discapacidad intelectual y convulsiones. La chaperonina TRiC es un heterooligómero obligado, e identificaron variantes en siete de sus ocho subunidades, todas las cuales alteran la función o el ensamblaje a través de diferentes mecanismos. Los análisis del transcriptoma y el proteoma de fibroblastos derivados de pacientes demuestran las diversas consecuencias del deterioro de TRiC. Los resultados revelan un papel inesperado y potencialmente generalizado del plegamiento de proteínas en el desarrollo del sistema nervioso central y definen un espectro de enfermedades llamadas “tricopatías”.

Manu Sharma. Science. 31 de octubre de 2024. Vol. 386, número 6721. pp. 496-497. DOI: 10.1126/science.adt0039

Kraft F et al. Brain malformations and seizures by impaired chaperonin function of TRiC. Science, 31 Oct 2024, Vol 386, Issue 6721, pp. 516-525. DOI: 10.1126/science.adp8721

Un prooxidante suprime enfermedades no relacionadas

Un inhibidor de la quinasa lipídica mejora tanto el cáncer de próstata como una enfermedad muscular en ratones. El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común que afecta a los hombres adultos, con alrededor de 1.5 millones de nuevos diagnósticos por año a nivel mundial. Aunque existen terapias para tratar el cáncer de próstata localizado, el cáncer de próstata metastásico es esencialmente incurable. La modulación de la dieta y el estilo de vida para frenar la progresión del cáncer ha recibido una atención creciente, incluido el uso de suplementos dietéticos antioxidantes que se cree que reducen el riesgo de ciertos cánceres. Sin embargo, el ensayo de prevención del cáncer con selenio y vitamina E, que siguió a una cohorte de ~35 000 hombres durante el transcurso de 10 años, reveló que los antioxidantes en realidad pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata. **Swamynathan et al.** informan que el tratamiento de ratones con un pro-oxidante no solo suprime la progresión del cáncer de próstata al inhibir una quinasa lipídica, sino que también puede mejorar la miopatía miotubular ligada al cromosoma X (XLMTM), una enfermedad muscular congénita rara y mortal. Por lo tanto, los pro-oxidantes pueden tener beneficios terapéuticos no apreciados para una variedad de enfermedades.

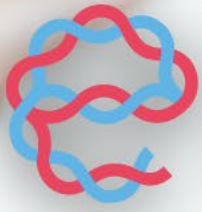
Pannia E, Dowling JJ. A pro-oxidant suppresses unrelated diseases. Science, 24 Oct 2024, Vol 386, Issue 6720, pp. 380-381. DOI: 10.1126/science.adt2538

Efectos neurotóxicos de la mezcla de sustancias químicas extraídas de la sangre de mujeres embarazadas

La exposición a sustancias químicas exógenas puede influir en la salud humana, en particular durante períodos críticos como el embarazo. **Braun et al.** utilizaron espectrometría de masas de alta resolución y un ensayo *in vitro* para identificar sustancias químicas en la sangre de mujeres embarazadas de Alemania y caracterizaron los efectos de neurotoxicidad individuales y mixtos. Las sustancias químicas atribuidas a la industria y los bienes de consumo fueron los principales impulsores de los efectos neurotóxicos en las mezclas. Este trabajo demuestra el poder de un monitoreo integral para informar sobre la exposición humana a sustancias químicas y ayudar a orientar la evaluación de riesgos.

Los estudios de biomonitorización humana generalmente capturan solo una fracción pequeña y desconocida de todo el universo químico. Los autores combinaron el análisis químico con un ensayo *in vitro* de alto rendimiento para neurotoxicidad para capturar mezclas complejas de sustancias químicas orgánicas en la sangre. Se extrajeron muestras de plasma de 624 mujeres embarazadas de la cohorte alemana LiNA con un método de extracción no selectivo para sustancias químicas orgánicas. Se detectaron y cuantificaron 294 de >1000 analitos objetivo. Muchas de las sustancias químicas detectadas, así como los extractos completos, interferían con el desarrollo de las neuritas. Las pruebas experimentales de mezclas complejas simuladas de sustancias químicas detectadas en el ensayo de neurotoxicidad confirmaron los efectos aditivos de la mezcla en concentraciones inferiores a los umbrales de efecto de las sustancias químicas individuales.

Georg Braun et al. Neurotoxic mixture effects of chemicals extracted from blood of pregnant women. Science, 17 Oct 2024, Vol 386, Issue 6719, pp. 301-309. DOI: 10.1126/science.adq0336



euroespes
health



Aging

La restricción dietética afecta la salud y la longevidad

La restricción calórica extiende la longevidad saludable en múltiples especies. El ayuno intermitente, una forma alternativa de restricción dietética, es potencialmente más sostenible en humanos, pero su efectividad sigue siendo en gran parte inexplorada. Identificar las formas más eficaces de restricción dietética es clave para desarrollar intervenciones para mejorar la salud y la longevidad humanas. **Andrea Di Francesco, Andrew G. Deighan, Lev Litichevskiy, Zhenghao Chen y colegas** realizaron una evaluación exhaustiva de los niveles graduados de restricción calórica (20% y 40%) y ayuno intermitente (1 y 2 días de ayuno por semana) en la salud y la supervivencia de 960 ratones hembra genéticamente diversos. Mostraron que la restricción calórica y el ayuno intermitente resultaron en una extensión de la esperanza de vida en proporción al grado de restricción. La esperanza de vida era hereditaria y la genética tenía una mayor influencia en la esperanza de vida que la restricción dietética. Las asociaciones de rasgos más fuertes con la esperanza de vida incluyeron la retención del peso corporal a través de períodos de manipulación, un indicador de resistencia al estrés, alta proporción de linfocitos, bajo ancho de distribución de glóbulos rojos y alta adiposidad en la vejez. Los efectos sobre la salud difirieron entre las intervenciones y exhibieron relaciones inconsistentes con la extensión de la esperanza de vida. La restricción calórica del 40% tuvo el efecto más fuerte de prolongación de la esperanza de vida, pero condujo a una pérdida de masa magra y cambios en el repertorio inmunológico que podrían conferir susceptibilidad a las infecciones. El ayuno intermitente no prolongó la esperanza de vida de los ratones con un peso corporal alto antes de la intervención, y el ayuno intermitente de dos días se asoció con la alteración de las poblaciones de células eritroides. Las respuestas metabólicas a la restricción dietética, incluida la reducción de la adiposidad y la disminución de la glucosa en ayunas, no se asociaron con una mayor esperanza de vida, lo que sugiere que la restricción dietética hace más que simplemente contrarrestar los efectos negativos de la obesidad. Estos hallazgos indican que mejorar la salud y prolongar la esperanza de vida no son sinónimos y plantean preguntas sobre qué puntos finales son los más relevantes para evaluar las intervenciones contra el envejecimiento en modelos preclínicos y ensayos clínicos.

Di Francesco, A., Deighan, A.G., Litichevskiy, L. et al. Dietary restriction impacts health and lifespan of genetically diverse mice. Nature 634, 684–692 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08026-3>

Los análisis CRISPR–Cas9 revelan reguladores del envejecimiento en las células madre neuronales

El envejecimiento afecta la capacidad de las células madre neuronales (CMN) para pasar de la inactividad a la proliferación en el cerebro de los mamíferos adultos. El declive funcional de las CMN da como resultado una menor producción de nuevas neuronas y una regeneración defectuosa después de una lesión durante el envejecimiento. Se ha descubierto que varias intervenciones genéticas mejoran la función cerebral envejecida, pero no se han realizado pruebas funcionales sistemáticas de genes en células madre neurales viejas (y, más generalmente, en células viejas). **Tyson J. Ruetz, Angela N. Pogson, Chloe M. Kashiwagi, Stephanie D. Gagnon y colegas** desarrollaron plataformas de detección CRISPR–Cas9 de alto rendimiento *in vitro* e *in vivo* para descubrir sistemáticamente genes knockout que impulsan la activación de células madre neuronales en ratones viejos. En pruebas de detección de todo el genoma en cultivos primarios de células madre neuronales jóvenes y viejas descubrieron más de 300 genes knockout que restauran específicamente la activación de células madre neuronales viejas. Los principales genes knockout están involucrados en la organización de los cilios y la importación de glucosa. También establecieron una plataforma de detección CRISPR–Cas9 escalable *in vivo*, que identificó 24 genes knockout que impulsan la activación de células madre neuronales y la producción de nuevas neuronas en cerebros viejos. En particular, el knockout de *Slc2a4*, que codifica el transportador de glucosa GLUT4, es una intervención de primer nivel que mejora la función de las células madre neuronales viejas. La captación de glucosa aumenta en las células madre neuronales durante el envejecimiento, y la privación transitoria de glucosa restaura la capacidad de activación de las células madre neuronales viejas. Por lo tanto, un aumento en la captación de glucosa puede contribuir a la disminución de la activación de las células madre neuronales con la edad. Este trabajo proporciona plataformas escalables para identificar sistemáticamente intervenciones genéticas que potencien la función de las células madre neuronales viejas, incluso *in vivo*, con importantes implicaciones para contrarrestar el deterioro regenerativo durante el envejecimiento.

Ruetz, T.J., Pogson, A.N., Kashiwagi, C.M. et al. CRISPR–Cas9 screens reveal regulators of ageing in neural stem cells. Nature 634, 1150–1159 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07972-2>

Envejecimiento hematopoyético

El envejecimiento del sistema inmunológico es un factor clave para el desarrollo del cáncer. **Park et al.** realizaron un perfil inmunológico para explorar cómo el sistema inmunológico se vuelve menos capaz de combatir el cáncer con la edad. A través de modelos experimentales de cáncer de pulmón, el envejecimiento se asoció con un reclutamiento más rápido de células inmunes mieloides en tumores y un crecimiento tumoral mejorado en ratones más viejos. La producción de la citocina interleucina-1 α (IL-1 α) por las células mieloides proporcionó señales a las células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea, lo que creó un mecanismo para promover aún más el reclutamiento de una población mieloides inmunosupresora. La enzima DNMT3A (ADN metiltransferasa 3A), involucrada en la metilación del ADN asociada con la edad, se reguló a la baja con la edad y se correlacionó con la producción de IL-1. Se descubrió que el bloqueo del receptor de IL-1 reduce la progresión del cáncer de pulmón en ratones viejos.

La mayoría de los cánceres son enfermedades del envejecimiento. Un amplio trabajo epidemiológico ha establecido que esta asociación es más notable en la sexta década de vida en términos de frecuencia de diagnósticos de cáncer. El envejecimiento es el principal factor correlacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer, una menor supervivencia general y libre de progresión, y una mayor probabilidad de una futura recaída o recurrencia.

Los estudios sobre los cambios celulares y moleculares vinculados con el envejecimiento se han atribuido a la asociación entre el envejecimiento y el cáncer. Y aunque los estudios preclínicos que prueban terapias dirigidas a células senescentes, células T agotadas o moléculas inflamatorias han mostrado cierta promesa en pacientes, el campo carece de una comprensión integral de si los determinantes intrínsecos o extrínsecos al tumor e inmunológicos o no inmunológicos del microambiente tumoral son responsables de la consecuencia protumorigénica del envejecimiento. Trabajos recientes han demostrado que el envejecimiento intrínseco de las células epiteliales en realidad impide su transformación y crecimiento neoplásicos en ratones viejos. Otros han demostrado que, aunque una respuesta deficiente de las células T se asocia con el efecto protumoral del envejecimiento, la transferencia de células T de ratones jóvenes a ratones viejos no rescata la respuesta antitumoral en esos receptores. Como resultado, sigue existiendo una necesidad clínica insatisfecha de una disección imparcial del microambiente tumoral que revele cómo el envejecimiento promueve el cáncer.

El envejecimiento del sistema inmunológico, independientemente de la edad del estroma, está asociado con el cáncer de pulmón. En particular, la reconstitución de ratones viejos con un sistema inmunológico joven rescata su respuesta antitumoral y retrasa la progresión del cáncer de pulmón. El envejecimiento hematopoyético mejora la mielopoyesis de emergencia en ratones viejos y da como resultado una acumulación extramedular de progenitores mieloides en tumores pulmonares. Las células mieloides similares a progenitoras que se infiltran en el tumor en ratones viejos producen interleucina (IL)-1 α , que actúa como un impulsor de la respuesta mielopoyética mejorada que promueve la inmunosupresión. La interrupción de este eje con un anticuerpo anti-IL-1 α o el antagonista del receptor 1 de IL-1 (IL-1R1), anakinra, en las primeras fases de la iniciación del tumor no solo ralentizó el crecimiento del tumor, sino que también normalizó la mielopoyesis. La mayor proclividad de los macrófagos derivados de monocitos envejecidos (mo-macs) a producir más IL-1 se debe a una disminución asociada con la edad de la ADN metiltransferasa 3A (DNMT3A), cuya mutación de pérdida de función se vincula comúnmente con la hematopoyesis clonal. Al extender estos hallazgos a los humanos, los autores demostraron que la hematopoyesis de emergencia mejora con la edad y el estadio del cáncer; los progenitores hematopoyéticos circulantes de pacientes mayores mostraron una regulación negativa de la DNMT3A, y los monocitos de pacientes mayores produjeron más IL-1. Además, en lesiones de cáncer de pulmón humano, demostraron que el enriquecimiento de mo-macs que expresan IL-1 α se correlaciona con el envejecimiento, una menor supervivencia y la recurrencia del cáncer.

Un sistema inmunológico envejecido promueve el crecimiento tumoral, independientemente de la edad del tumor o de su estroma circundante. Específicamente, el envejecimiento hematopoyético impulsa la mielopoyesis de emergencia, y dirigir la señalización de IL-1R1 durante el desarrollo tumoral temprano para atenuar este proceso anula el efecto protumorigénico del envejecimiento en el control

tumoral. Este estudio no solo destaca la importancia de la inmunoterapia para mejorar la respuesta antitumoral dependiente de la edad, sino también el papel principal de los progenitores mieloides locales que realmente impulsan la mielopoyesis de emergencia mejorada por la edad en un ciclo de retroalimentación positiva. En particular, los autores definen la ventana terapéutica para el uso de una intervención basada en IL-1R1 para retrasar la progresión del cáncer de pulmón. Estos hallazgos tienen relevancia directa para el diseño de estrategias de prevención del cáncer, como enfermedad sistémica que afecta a la médula ósea y son muy informativos para desentrañar el vínculo entre el envejecimiento, la hematopoyesis clonal impulsada por la mutación DNMT3A y el cáncer.

Matthew D. Park et al. Hematopoietic aging promotes cancer by fueling IL-1 α -driven emergency myelopoiesis. Science, 5 Sep 2024, Vol 386, Issue 6720. DOI: [10.1126/science.adn0327](https://doi.org/10.1126/science.adn0327)



euroespes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 2

Epigenética de la Concepción

Ramón Cacabelos

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

Introducción

Los cuatro atributos que caracterizan a la epigenética son (i) el lenguaje bioquímico para la comunicación del ambiente con el genoma, (ii) el control de la expresión génica, (iii) la herencia transgeneracional, y (iv) la reversibilidad epigenética. Los mecanismos por los cuales la epigenética ejerce sus efectos y se autorregula (metilación del ADN, modificación de histonas y remodelación de la cromatina, regulación de miRNA) están vigentes en la vida de cada organismo desde los periodos prenatales (gametogénesis); escriben sobre el genoma toda la influencia ambiental desde la fecundación hasta el parto; conducen con precisión el proceso de activación y represión génica a lo largo de la embriogénesis; adaptan al organismo para enfrentar el momento hostil del parto y la adaptación a un nuevo ambiente neonatal; regulan la secuencia de cambios biológicos que ocurren desde la infancia hasta la adolescencia; optimizan los procesos madurativos que ocurren desde la juventud hasta la madurez; y condicionan el declive biológico que cada ser vivo enfrenta en la vejez.

Toda la experiencia biológica a lo largo del recorrido prenatal (embriogénesis, desarrollo fetal) queda impresa en el genoma individual a través de mecanismos epigenéticos y puede transmitirse a generaciones futuras mediante herencia transgeneracional.

El desarrollo de los seres humanos individuales está influido por eventos y procesos discretos. La atribución de la personalidad a cualquier ser humano individual no puede desconectarse de los eventos y procesos biológicos subyacentes del desarrollo humano temprano. Los eventos genéticos y epigenéticos endógenos y los procesos exógenos del entorno de desarrollo diversifican las trayectorias de desarrollo de los posibles seres humanos individuales antes del nacimiento. **Hughes y Hughes** plantean la hipótesis de que la fertilización y el restablecimiento epigenético del reloj orgánico de cada individuo a tiempo cero en la etapa de gastrulación/línea primitiva (día 15 de la embriogénesis) son dos eventos biológicos discretos e invisibles que afectan a los atributos de un posible ser humano individual. Estos eventos biológicos discretos e invisibles están inmersos en el proceso de desarrollo continuo que abarca la prefecundación y la gestación, lo que impulsa aún más la individualización de diversos atributos de cada futuro ser humano antes del tercer evento biológico discreto y evidente del parto y el nacimiento. La exposición de la embarazada a múltiples y diversas exposiciones exógenas significa que la morfogénesis y la fisiogénesis de cada embrión/feto tiene atributos individualizados para su futura vida humana. De acuerdo con esto, el marco basado en los eventos y procesos biológicos discretos que abarcan la prefecundación y el desarrollo prenatal implica que la personalidad debe atribuirse de manera incremental y las protecciones sociales deben graduarse y aplicarse progresivamente a lo largo del período anterior al nacimiento.

Epigenética preconcepcional

El entorno de la concepción puede influir en el programa de desarrollo con efectos duraderos en el fenotipo gestacional y posnatal y con consecuencias para la salud adulta y el riesgo de enfermedad. La exposición periconcepcional comprende una parte crucial del concepto de "Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad" (DOHaD). Los efectos adversos para la salud pueden derivar de otras experiencias ambientales previas a la concepción, como el consumo de drogas, la sobrenutrición materna, la disponibilidad de micronutrientes, la exposición a contaminantes y los tratamientos de reproducción asistida (TRA).

Gametogénesis

- Espermatogénesis

Durante la espermatogénesis de los mamíferos, el genoma paterno se remodela ampliamente mediante el reemplazo de histonas con protaminas, lo que forma el núcleo del espermatozoide maduro altamente compacto. La compactación ocurre en las espermátidas posmeióticas y está acompañada por una extensa formación de rotura de doble cadena (DSB). **Burden et al.** investigaron el contexto epigenómico y genómico de las DSBs de las espermátidas de ratón, identificando motivos de secuencia primaria, estructuras de ADN secundarias y contextos de cromatina asociados con este daño. Las DSBs de las espermátidas se asocian positivamente con repeticiones cortas en tándem y elementos LINE. Las DSBs de las espermátidas ocurren preferentemente en asociación con repeticiones (CA)_n, (NA)_n y (RY)_n, en el ADN-Z previsto; no se asocian con G-cuadruplexes, en regiones de baja cobertura de marcas de histonas, y activan el factor de remodelación/NHEJ BRD4. Las DSBs en las espermátidas también muestran perfiles epigenéticos distintos a lo largo de las etapas posteriores del desarrollo: regiones que retienen histonas en espermatozoides maduros, regiones susceptibles al daño oxidativo en espermatozoides maduros y regiones frágiles de células madre embrionarias similares a dos células unidas por ZSCAN4, todas co-localizadas con DSB de espermátidas y entre sí. Estos resultados apuntan a un "código de vulnerabilidad" común que unifica varios tipos de daño del ADN que ocurren en el genoma paterno durante la reproducción, potencialmente respaldado por cambios torsionales durante la remodelación de la cromatina del espermatozoide.

Las células germinales masculinas experimentan una secuencia compleja de eventos de desarrollo a lo largo de la vida fetal y posnatal que culminan en la formación de gametos haploides: los espermatozoides. Los errores en estos procesos resultan en infertilidad y anomalías congénitas en la descendencia. El desarrollo de las células germinales masculinas comienza cuando las células pluripotentes experimentan la especificación a células germinales primordiales sexualmente no comprometidas, que actúan como precursoras tanto de ovocitos como de espermatozoides. El desarrollo específico masculino ocurre posteriormente en los testículos fetales, lo que da como resultado la formación de células madre espermatogoniales: las células madre fundamentales responsables de la generación de espermatozoides durante toda la vida.

Las células germinales masculinas y femeninas experimentan una reprogramación de todo el genoma durante su desarrollo y ejecutan programas específicos del sexo para completar la meiosis y generar con éxito gametos sanos. Si bien el desarrollo de células germinales sexualmente dimórficas es fundamental, existen similitudes y diferencias en los procesos básicos que rigen la gametogénesis normal. En el nivel más simple, la generación de gametos masculinos en los mamíferos se centra en la actividad de las células madre espermatogoniales (SSC), y no existe un estado celular equivalente en las hembras. Mantener este estado epigenético único de las SSC, al tiempo que se mantienen los programas de desarrollo intrínsecos de las células germinales, plantea desafíos para la correcta finalización de la espermatogénesis.

El ARN del esperma está vinculado causalmente a la transmisión de síntomas inducidos por experiencias traumáticas. Las alteraciones en el ARN largo del esperma contribuyen a la herencia de síntomas específicos de trauma. La inyección de una fracción larga de ARN del esperma de machos expuestos a un trauma posnatal recapitula los efectos sobre la ingesta de alimentos, la respuesta de la glucosa a la insulina y la toma de riesgos en la edad adulta, mientras que la fracción pequeña de ARN altera el peso corporal y la desesperación conductual. Las alteraciones en el ARN largo se mantienen después de la fertilización, lo que sugiere un vínculo directo entre el ARN del esperma y el embrión.

La secuencia de ADN explica la mayor parte de la heredabilidad de las enfermedades, incluido el cáncer; pero no todos los casos de cáncer familiar pueden explicarse por factores genéticos. Se produce una herencia epigenética inducida por el medio ambiente y los rasgos de la progenie pueden verse moldeados por las experiencias ambientales de los padres. En los seres humanos, los estudios epidemiológicos han implicado a los tóxicos ambientales, como el pesticida DDT, en el desarrollo del cáncer intergeneracional, incluidos los tumores de mama y de la infancia. **Da Cruz et al.** demostraron

que la progenie femenina de los machos expuestos al DDT en el período previo a la concepción tiene una mayor susceptibilidad a desarrollar tumores agresivos en modelos de cáncer de mama en ratones. Los espermatozoides de los machos expuestos al DDT exhibieron patrones distintivos de ARN pequeños no codificantes, con un aumento de los miRNA y un aumento específico en los niveles de miRNA-10b. La inyección embrionaria de toda la carga de ARN del espermatozoide de los machos expuestos al DDT, o miRNA-10b sintético, recapituló los fenotipos tumorales observados en la descendencia del DDT. La inyección de miR-10b alteró el perfil transcripcional en embriones tempranos con enriquecimiento de genes asociados con la diferenciación celular, el desarrollo de tejidos y del sistema inmunológico. En la progenie adulta derivada del DDT, el análisis transcripcional y proteico de los tumores mamarios reveló alteraciones en los compartimentos del estroma y del sistema inmunológico.

La gametogénesis representa una de las vías de diferenciación celular más activas en mujeres y hombres. Genómicamente, la meiosis asegura que las células germinales diploides se conviertan en gametos haploides, y epigenéticamente, se requieren cambios extensos para activar y desactivar la expresión génica de manera precisa. La remodelación de la cromatina durante la espermatogénesis culmina en el intercambio de nucleosomas por proteínas de transición y protaminas como una parte importante del desarrollo de la espermátida para dar lugar a espermatozoides sanos. La hiperacetilación de la histona H4 se considera un evento clave de la eliminación de histonas durante la transición de la nucleoproteína a una estructura de cromatina del espermatozoide basada en protamina. La expresión de la proteína de transición 1 (TP1), la protamina 1, el miembro Z de la familia de histonas H2A (H2AFZ) y la variante de la histona H2B específica de los testículos (TH2B) están involucradas en el desarrollo de la espermátida. La acetilación de H4K16, que depende de la señalización de daño del ADN, puede ser más importante para el reemplazo de nucleosomas en la espermiogénesis.

La exposición preconcepcional a ciertos factores ambientales y de estilo de vida, como la dieta, la actividad física y el tabaquismo, afecta el fenotipo de la siguiente generación a través de la remodelación del modelo epigenético de los espermatozoides. Al igual que las células somáticas, el epigenoma de los espermatozoides ha demostrado ser dinámicamente reactivo a una amplia variedad de factores estresantes ambientales y de estilo de vida.

En los hombres fértiles, el metiloma del espermatozoide es altamente homogéneo e hipometilado. Los genes con promotores hipometilados están asociados ontológicamente con funciones biológicas relacionadas con la espermatogénesis y la embriogénesis. Los cromosomas sexuales son los cromosomas más hipometilados. Más de 90 genes son resistentes a la desmetilación, siendo fuertes candidatos para la herencia transgeneracional. La hipermetilación del promotor del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en los espermatozoides está asociada con la infertilidad masculina idiopática. El porcentaje de metilación del promotor MTHFR en hombres infértiles con normozoospermia (11%) es significativamente mayor que en el grupo de control sano (4.3%). Las aberraciones epigenéticas afectan la fertilidad masculina. Los estudios de metilación del ADN del espermatozoide mostraron al menos 3 sitios CpG (cg23081194, cg25750688 y cg04807108) con claras diferencias en los niveles de metilación entre los hombres oligospermicos y los controles. Los receptores de estrógeno (ESR1 y ESR2) desempeñan papeles importantes en varios procesos durante la espermatogénesis que son cruciales para la fertilidad masculina. Se identifican mutaciones homocigóticas en genes candidatos autosómicos en el 63% de los hombres infértiles que presentan múltiples anomalías morfológicas de los flagelos del espermatozoide.

El empalme puede regularse epigenéticamente e implicarse en la diferenciación celular en células somáticas y en la espermatogénesis. El gen relacionado con MORF en el cromosoma 15 (MRG15) es un organizador multifuncional de la cromatina que se une a la lisina 36 de la histona H3 metilada (H3K36) en los intrones de genes transcripcionalmente activos y que participa en la regulación de la acetilación de histonas, la reparación del ADN dirigida por homología y el empalme alternativo en células somáticas. Los machos KO condicionales (cKO) que carecen de MRG15 en la línea germinal son estériles como consecuencia del paro espermatogénico en la etapa de espermátida redonda. En las espermátidas redondas, MRG15 se colocaliza con los factores de empalme PTBP1 y PTBP2 en los sitios H3K36me3 entre los exones y el intrón único de la proteína nuclear de transición 2 (Tnp2). MRG15 es esencial para el empalme del pre-ARNm durante la espermatogénesis.

El epigenoma paterno regula el crecimiento placentario y fetal. La metilación anormal de genes impresos está involucrada en el desarrollo placentario y fetal en los espermatozoides de ratas obesas. El estado de metilación de los genes impresos - *Igf2*, *Peg3*, *Cdkn1c* y *Gnas* en los espermatozoides, se correlacionó con su expresión en la placenta y el feto. Las enzimas metiladoras del ADN placentario y los niveles de 5-metilcitosina aumentaron. En los espermatozoides, la metilación del ADN de algunos genes involucrados en vías asociadas con la función endocrina placentaria - hormona liberadora de gonadotropina, prolactina, estrógeno y factor de crecimiento endotelial vascular- se correlacionó con su expresión en la placenta y el feto. También se observaron cambios en las enzimas modificadoras de histonas en la placenta. Las marcas de histonas H3K4me3, H3K9me3 y H4ac se regulaban a la baja, mientras que H3K27me3 y H3ac se regulaban al alza en placentas derivadas de ratas macho obesas. Los cambios relacionados con la obesidad en el metiloma del espermatozoide se traducen en una expresión anormal en la placenta F1 engendrada por el macho obeso, lo que presumiblemente afecta el desarrollo placentario y fetal.

Aparte de la mitad paterna del material genético, el gameto masculino lleva diversas marcas epigenéticas para una fertilización óptima y la trayectoria de desarrollo del embrión temprano. Hay cambios dinámicos en el ARN pequeño no codificante (sncRNA) en los espermatozoides a medida que transitan a través del entorno testicular hasta los segmentos epididimarios. Estos cambios son mediados por los epididimosomas durante el tránsito a través del conducto adluminal en el epidídimo, y los cambios en el contenido de ARNmSnC de los espermatozoides derivados de las agresiones ambientales alteran significativamente el desarrollo embrionario temprano y predisponen a la descendencia a trastornos metabólicos.

Se ha descubierto que varios factores ambientales y de estilo de vida en los hombres alteran la epigenética de los espermatozoides, que puede regular la expresión genética durante el desarrollo embrionario temprano. Se cree que la información epigenética es un mecanismo que evolucionó para que los organismos transmitan información sobre sus experiencias vividas a la descendencia. La metilación del ADN es un regulador epigenético bien estudiado que es sensible a las exposiciones ambientales en las células somáticas y los espermatozoides. La producción continua de espermatozoides a partir de células madre espermatogoniales a lo largo de la vida adulta de un hombre y la presencia de células madre espermatogoniales fuera de la barrera hematotesticular los hace susceptibles a las agresiones ambientales. Además, los patrones de metilación del ADN de los espermatozoides alterados pueden mantenerse durante todo el desarrollo y, en última instancia, dar lugar a deficiencias, que podrían predisponer a la descendencia a enfermedades.

La espermatogénesis está controlada con precisión por sofisticados programas de expresión genética y es impulsada por la reprogramación epigenética, que incluye alteraciones de modificación de histonas y la transición de histonas a protaminas. La proteína 2 del dominio SET de unión al receptor nuclear (*Nsd2*) es la metiltransferasa de histonas predominante que cataliza H3K36me2 en el desarrollo de células germinales masculinas. La proteína NSD2 es abundante en las células espermatogénicas. La pérdida condicional de *Nsd2* en las células germinales posnatales afecta la fertilidad debido a la apoptosis de los espermatocitos y la espermiogénesis aberrante. La deficiencia de *Nsd2* da como resultado la desregulación de miles de genes y una reducción notable tanto de H3K36me2 como de H3K36me3 en las células espermatogénicas, y la ocupación de H3K36me2 se correlaciona positivamente con la expresión de genes de la línea germinal. La deficiencia de *Nsd2* conduce a la elevación de H4K16ac en las células espermatogénicas, probablemente a través de la interacción entre NSD2 y PSMA8, que regula la degradación de histonas acetiladas. La deficiencia de *Nsd2* altera la H4K5/8ac inducida por EP300, reconocida por BRDT como mediadora de la expulsión de histonas. Las histonas se retienen en gran medida en los espermatozoides deficientes en *Nsd2*. La deficiencia de *Nsd2* mejora la expresión de genes de protamina, lo que conduce a un aumento de las proteínas de protamina en los espermatozoides deficientes en *Nsd2*. La remodelación de la cromatina dependiente de *Nsd2* durante la espermatogénesis influye en los mecanismos moleculares de las anomalías epigenéticas que afectan la salud reproductiva masculina.

Zhu et al. estudiaron los mecanismos moleculares que conducen al daño del ADN del espermatozoide humano. Se detectaron un total de 19 970 ARN expresados en espermatozoides con un DFI alto (DFI

≥30%, grupo experimental) o normal (DFI <30%, grupo de control). En comparación con el grupo de control, los niveles de expresión de 189 ARN en el grupo experimental aumentaron significativamente y los de 163 genes disminuyeron. El análisis de enriquecimiento de *Gene Ontology* mostró que estos ARN se concentraron principalmente en el complejo de transporte transmembrana dependiente de ATPasa, exosoma extracelular, recombinación de ADN de células somáticas, unión a proteínas, citoplasma y regulación de la localización. El análisis de la vía de la Enciclopedia de Kioto de Genes y Genomas (KEGG) mostró que estos ARN estaban relacionados principalmente con la vía de señalización PI3K-Akt, endocitosis, vía de señalización p53 y vía de señalización cGMP-PKG. Los niveles de expresión de PMS1, TP53BP1 y TLK2 en el grupo experimental fueron significativamente más bajos que en el grupo de control. Los espermatozoides de ratón obtienen ARN pequeños de los epidídimos secretados por las células epiteliales del epidídimo y estos ARN pequeños "extraños" actúan como portadores de información epigenética que median la transmisión de los rasgos paternos adquiridos. Esta información hereditaria puede fluir del soma a la línea germinal, invalidando la antigua teoría de la barrera de Weismann sobre el flujo de información hereditaria. **Wang et al.** detectaron cambios sustanciales en el perfil de ARN pequeño en los espermatozoides del epidídimo murino. Estos cambios resultaron del intercambio de ARN pequeños por parte de los espermatozoides, principalmente ARNts y ARNrs, con gotitas citoplasmáticas en lugar de con los epidídimosomas. Los ARN pequeños transmitidos por los espermatozoides murinos se derivaron principalmente de los ARN pequeños nucleares en las espermátidas tardías.

La DND1 es esencial para mantener la identidad de las células germinales. La pérdida de la función de la Dnd1 da como resultado la diferenciación de las células germinales en teratomas en algunas cepas endogámicas de ratones o en destinos somáticos en el pez cebra. Utilizando una línea de ratones knock-in en la que se expresa una proteína de fusión funcional entre DND1 y GFP a partir del *locus* endógeno (Dnd1GFP), **Ruthig et al.** distinguieron dos poblaciones de células germinales masculinas (MGC) durante el arresto del ciclo celular en la última etapa de la gestación (G0), en consonancia con informes recientes de heterogeneidad entre las MGC. La mayoría de las MGC expresan niveles más bajos de DND1-GFP (DND1-GFP-lo), pero algunas MGC expresan niveles elevados de DND1-GFP (DND1-GFP-hi). Un análisis de secuenciación de ARN confirmó niveles elevados de transcripción de Dnd1 en células DND1-GFP-hi junto con niveles 5-10 veces más altos para múltiples reguladores epigenéticos. Se han identificado múltiples reguladores epigenéticos y traduccionales que son objetivos de unión de DND1 durante G0, incluidas las metiltransferasas de ADN (Dnmts), las desacetilasas de histonas (Hdacs), las proteínas del dominio Tudor (Tdrds), los reguladores dependientes de actina (Smarcs) y un grupo de proteínas ribosómicas y de Golgi. En las células DND1-GFP-hi, DND1 alberga regulones de ARNm coordinadores que consisten en grupos funcionalmente relacionados y localizados de enzimas epigenéticas y componentes traduccionales.

Aproximadamente el 50% de los casos de infertilidad están relacionados con la infertilidad masculina. Se observan patrones diferenciales de metilación del ADN en espermatozoides de varones que sufren una reducción de la fecundidad. Las diferencias son relevantes en los niveles de metilación de CpG en los amplicones relacionados con los genes PRICKLE2 (CpG1, CpG2) y ALS2CR12 (CpG1, CpG2), así como en los CpG del gen ALDH3B2 (CpG2, CpG6, CpG9, CpG10, CpG11, CpG12, CpG13) y los amplicones relacionados con los genes PTGIR (CpG4, CpG6, CpG8, CpG9, CpG11, CpG15, CpG19, CpG23, CpG26).

- Ovogénesis

La regulación epigenética dinámica es fundamental para la ovogénesis adecuada y el desarrollo embrionario temprano. Durante la ovogénesis, los ovocitos de vesícula germinal completamente desarrollados se desarrollan hasta convertirse en ovocitos maduros en metafase II que están listos para la fertilización. El ovocito fertilizado prolifera mitóticamente hasta la formación del blastocisto y el proceso se denomina desarrollo embrionario temprano. Durante la ovogénesis y el desarrollo embrionario temprano, tiene lugar la expresión génica espaciotemporal, y esta expresión génica dinámica se controla con la ayuda de la epigenética. El epigenoma se regula a través de la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Si bien la metilación del ADN generalmente termina con la represión de la expresión génica, las modificaciones de las histonas pueden dar lugar a la expresión o represión según el tipo de modificación, el tipo de proteína histona y su residuo específico. Una de las modificaciones es la acetilación de las histonas, que generalmente termina con la expresión génica.

La acetilación de las histonas se produce mediante la adición de un grupo acetilo en el extremo amino terminal de las proteínas histonas centrales por las acetiltransferasas de las histonas (HAT). Por el contrario, la desacetilación de histonas está asociada con la represión de la expresión génica y es catalizada por las histonas desacetilasas (HDAC). Los cambios en la expresión de las HAT y las HDAC influyen en la ovogénesis y el desarrollo embrionario temprano.

Los factores maternos presentes en los ovocitos y las células de la granulosa circundantes influyen en el desarrollo temprano de los embriones. **Nishimura et al.** buscaron reguladores epigenéticos que se expresan en ovocitos y/o células de la granulosa y encontraron 120 reguladores epigenéticos expresados específicamente en ovocitos y/o células de la granulosa. Cuando se examinó su expresión en ovocitos o células de la granulosa jóvenes frente a viejas, muchos estaban significativamente regulados al alza o a la baja en las células viejas. Se investigó el papel materno de seis genes en el desarrollo generando ratones knock-out específicos de ovocitos (MKO). Dos genes (Mllt10, Kdm2b) no mostraron efectos maternos en el desarrollo posterior, mientras que los efectos maternos fueron evidentes para Kdm6a, Kdm4a, Prdm3 y Prdm16 en ratones hembra MKO. Las crías de ratones Kdm6a MKO sufrieron una tasa más alta de letalidad perinatal. Las crías derivadas de ratones Prdm3;Prdm16 doble MKO mostraron una mayor incidencia de muerte postnatal. Los embriones derivados de ratones Kdm4a MKO mostraron defectos de desarrollo tempranos ya en la etapa de periimplantación. Muchos reguladores epigenéticos maternos experimentan una expresión diferencial con el envejecimiento, y algunos de ellos, como Kdm4a, Kdm6a, Prdm3 y Prdm16, tienen un papel materno en el desarrollo embrionario o postnatal posterior.

Las mitocondrias son esenciales para los procesos reproductivos femeninos, pero la función de la mutación del ADN mitocondrial (ADNmt) en los ovocitos sigue siendo esquiva. Al emplear un modelo de ratón mutador de mtADN (Polgm), **Han et al.** encontraron retraso del crecimiento fetal y disfunción placentaria en embriones post-implantación derivados de ovocitos Polgm. Los ovocitos Polgm mostraron la pérdida global de la metilación del ADN; después de la fertilización, el genoma cigótico experimentó una desmetilación insuficiente, junto con una desregulación de la expresión génica. Los factores citoplasmáticos en los ovocitos Polgm son responsables de una remodelación epigenética deficiente. El perfil metabólico identificó una reducción significativa en el nivel de α -cetoglutarato (α KG) en ovocitos de ratones Polgm. El suplemento de α KG restauró tanto el estado de metilación del ADN como la actividad transcripcional en embriones Polgm, previniendo en consecuencia los defectos del desarrollo. La mutación del mtADN de los ovocitos es relevante para controlar la reprogramación epigenética y la expresión génica durante la embriogénesis.

Las mujeres obesas son subfértiles y tienen un éxito reducido en la reproducción asistida, lo que puede deberse a una menor competencia de los ovocitos. **Ermisch et al.** plantearon la hipótesis de que el consumo de una dieta rica en grasas y azúcares induce inflamación ovárica, que es un contribuyente principal a la disminución de la calidad de los ovocitos y del desarrollo embrionario previo a la implantación. Se alimentó a ratones C57BL/6 (B6) con una respuesta inflamatoria normal y ratones C3H/HeJ (C3H) con una respuesta inflamatoria atenuada debido a un receptor Toll-like 4 disfuncional con pienso normal o con una dieta rica en grasas y azúcares. En las hembras B6 y C3H, la dieta rica en grasas y azúcares indujo una adiposidad excesiva e hiperglucemia en comparación con sus contrapartes alimentadas con pienso normal. Por el contrario, los niveles ováricos de CD68 y la expresión de marcadores de estrés oxidativo en los ovocitos aumentaron cuando se recogieron de ratones B6 ricos en grasas y azúcares, pero no de ratones C3H ricos en grasas y azúcares. Tras la fertilización *in vitro* de ovocitos madurados *in vivo*, el desarrollo de blastocistos disminuyó en ratones B6 con alto contenido de grasas y azúcares, pero no en ratones C3H con alto contenido de grasas y azúcares. La expresión de marcadores de células del cúmulo de la calidad de los ovocitos se alteró tanto en ratones B6 con alto contenido de grasas y azúcares como en ratones C3H con alto contenido de grasas y azúcares. Sin embargo, no hubo diferencias dependientes de la dieta en las anomalías del huso ni en ratones B6 ni en ratones C3H, lo que sugiere posibles defectos en la maduración citoplasmática. Hubo aumentos significativos en la abundancia de ARNm de genes de efecto materno en ovocitos de ratones B6 con alto contenido de grasas y azúcares. Estos genes expresados de forma diferencial codifican proteínas del complejo materno subcortical y están asociados con el

metabolismo del ARNm y las modificaciones epigenéticas. Estos genes regulan la degradación del ARNm materno en la maduración del ovocito, la depuración del ARNm en la activación del genoma cigótico y la metilación de genes impresos, lo que sugiere un mecanismo por el cual el estrés oxidativo inducido por la inflamación perjudica el desarrollo del embrión.

El genoma mitocondrial reside en las mitocondrias presentes en casi todos los tipos de células. El genoma mitocondrial porcino (*Sus scrofa*) tiene un tamaño de alrededor de 16.7 kb y existe en formato multimérico en las células. Los distintos tipos de células tienen diferentes cantidades de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) en función de sus necesidades de ATP producido por fosforilación oxidativa. El ovocito tiene la mayor cantidad de ADNmt de todos los tipos de células. Durante la ovogénesis, el ovocito establece el número de copias de ADNmt para que haya suficientes copias disponibles para sustentar los eventos de desarrollo posteriores. También inicia un programa de patrones epigenéticos que regula los niveles de metilación del ADN del genoma nuclear. Una vez fertilizados, los genomas nuclear y mitocondrial establecen una sincronía para garantizar que el embrión y el feto puedan completar cada hito del desarrollo. Sin embargo, la alteración del número de copias de mtADN del ovocito mediante la suplementación mitocondrial puede afectar la programación y los perfiles de expresión génica del embrión en desarrollo y, en ovocitos deficientes en mtADN, parece tener un impacto positivo en las tasas de desarrollo del embrión y los perfiles de expresión génica. Los haplotipos de mtADN, que definen los orígenes maternos comunes, pueden afectar los resultados del desarrollo y ciertos rasgos reproductivos. Sin embargo, la manipulación del contenido mitocondrial de un ovocito podría tener una ventaja en el desarrollo, como informaron **St John et al.**

Exposiciones preconcepcionales

En los espermatozoides, el perfil de metilación del ADN, las proteínas asociadas al ADN, la relación protamina 1:protamina 2, el patrón de distribución de nucleosomas, las modificaciones de histonas y otros factores conforman un paisaje epigenético único. La programación del desarrollo del embrión está controlada por la información genética, pero también dictada por la información epigenética contenida en los espermatozoides y los ovocitos. El estilo de vida paterno y materno, incluida la actividad física, la nutrición y la exposición a sustancias peligrosas, puede alterar el epigenoma y afectar la salud de sus hijos.

Las alteraciones de la metilación del ADN de los espermatozoides inducidas por el frío antes de la concepción dan como resultado crías con tejido adiposo marrón alterado y una mejor adaptación a la sobrenutrición y la hipotermia. Los espermatozoides llevan instrucciones epigenéticas al embrión en forma de marcas de histonas retenidas y carga de ARN que puede transmitir rasgos metabólicos y conductuales a la descendencia. **Barbero et al.** analizaron el perfil de expresión de todas las enzimas escritoras y borradoras de lisina de histonas conocidas a lo largo de la espermatogénesis, desentrañando las ventanas de desarrollo en las que se regulan positivamente y la actividad específica relacionada con la deposición y eliminación de marcas de histonas canónicas y no canónicas. Las enzimas de ARNm derivadas del padre cooperan con los factores maternos para el ensamblaje de la cromatina del embrión.

La exposición al alcohol antes de la concepción puede afectar a la descendencia. En los seres humanos, la exposición prenatal al alcohol puede causar graves problemas de salud en los niños, conocidos colectivamente como trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF). En el pez cebra *Danio rerio*, la descendencia de las hembras expuestas crónicamente al etanol durante la ovogénesis exhibió anomalías hormonales cuando se las sometió a un factor estresante como larvas y exhibió comportamientos similares a la ansiedad como adultos. Las crías de hembras tratadas con etanol presentaron respuestas de estrés reducidas.

La impronta genómica ocurre antes de la fertilización, afecta a cada célula del niño en desarrollo y puede ser sensible a perturbaciones ambientales. El ARN no codificante nc886 (VTRNA2-1) es el único ejemplo conocido de los ~100 genes humanos impresos por metilación del ADN, que muestra impronta polimórfica en la población. El gen nc886 es parte de una región metilada diferencialmente (DMR) de ~1.6 kb que está metilada en el ovocito y silenciada en el alelo materno en

aproximadamente el 75 % de los humanos en todo el mundo. La presencia o ausencia de impronta en la DMR nc886 en un individuo es consistente en diferentes tejidos, lo que confirma que la impronta se establece antes de la diferenciación celular y se mantiene hasta la edad adulta. **Carpenter et al.** investigaron las relaciones entre la frecuencia de la impronta en los recién nacidos y la edad materna, el consumo de alcohol y el tabaquismo antes de la concepción en más de 1100 parejas madre/hijo de Sudáfrica. La probabilidad de impronta en los recién nacidos aumentó en las madres mayores y disminuyó en las madres que bebieron alcohol antes de la concepción. El tabaquismo no tuvo una relación aparente con la frecuencia de la impronta.

La obesidad materna previa al embarazo se asocia con resultados adversos para la descendencia al nacer y más adelante en la vida. El Consorcio de Epigenética del Embarazo y la Infancia (PACE) metaanalizó la asociación entre el IMC materno previo al embarazo y la metilación en más de 450 000 sitios en el ADN de la sangre del recién nacido, en 19 cohortes (9340 parejas madre-recién nacido), y descubrió que en los recién nacidos, el IMC materno se asociaba con una pequeña variación de metilación en 9044 sitios en todo el genoma. La expresión de 27 miRNA se asoció positivamente con el índice de masa corporal previo al embarazo. Algunos de estos miRNA expresados diferencialmente están asociados con la adipogénesis (es decir, let-7d*, miR-103-2*, -130b, -146b-5-p, -29c y -26b) y otras vías fisiológicas y patológicas (lesiones, enfermedades del sistema reproductivo, trastornos del tejido conectivo, cáncer, desarrollo celular, crecimiento y proliferación).

La obesidad paterna afecta las hormonas, el metabolismo y la función de los espermatozoides, lo que puede transmitirse a la descendencia. La obesidad paterna provoca resistencia a la insulina/diabetes tipo 2 y niveles elevados de cortisol en la sangre del cordón umbilical, lo que aumenta los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. La epigenética es el mecanismo principal de transmisión de fenotipos del padre a la descendencia.

La dieta materna puede modificar el epigenoma de la descendencia, produciendo diferentes fenotipos y susceptibilidades alteradas a enfermedades. Los defectos de metilación diferencial del ADN de H19/IGF2 están asociados con trastornos congénitos del crecimiento caracterizados por cuadros clínicos opuestos. La ingesta materna de donantes de metilo (metionina, folato y colina) y cofactores (zinc y vitaminas B₂, B₆ y B₁₂) en el metabolismo de un carbono y la metilación del ADN impacta en el crecimiento fetal y los resultados de salud de por vida. La obesidad materna induce cambios epigenéticos en el hígado fetal que resultan en la desregulación de vías metabólicas clave que impactan en el metabolismo de los lípidos. La dieta alta en grasas crónica (HFD) de los abuelos altera transgeneracionalmente el metabolismo de la glucosa en las generaciones posteriores, alterando el transcriptoma y el lipidoma en el músculo esquelético.

Factores que predisponen a la diabetes tipo II, que incluye un entorno intrauterino adverso, el aumento de la edad, el sobrepeso, la inactividad física, los antecedentes familiares de la enfermedad y una dieta poco saludable, afectan el patrón de metilación del ADN en los tejidos diana de la resistencia a la insulina en los seres humanos.

La ansiedad durante el embarazo se asocia con patrones diferenciales de metilación del ADN en los recién nacidos.

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) conduce a una mayor preferencia por alimentos palatables a diferentes edades y la señalización dopaminérgica estriatal alterada se asocia con una preferencia por alimentos palatables. La puntuación genética *multiloci* que refleja la capacidad de señalización dopaminérgica se asocia de forma diferente con la ingesta espontánea de alimentos palatables en los niños según el estado de crecimiento fetal.

Fertilización *in vitro* y tecnología de reproducción asistida

La tasa de fertilización *in vitro* está aumentando en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados. El nacimiento de más de 8 millones de bebés se ha hecho posible en todo el mundo gracias a las tecnologías de reproducción asistida (TRA), incluidas la fertilización *in vitro* (FIV) convencional y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) con transferencia de

embriones frescos (TE) o transferencia de embriones congelados (TEC). Sin embargo, la cuestión de la seguridad de las TRA ha atraído una atención creciente con la acumulación de observaciones de riesgos para la salud, y los mecanismos epigenéticos subyacentes están en gran medida sin caracterizar. Aunque el estado general de salud somática y el desarrollo cognitivo no difieren de los de los niños fertilizados espontáneamente, los tratamientos de fertilización *in vitro* se asocian con un riesgo ligeramente elevado de parto prematuro, bajo peso al nacer y anomalías estructurales. El proceso de fertilización *in vitro* afecta al epigenoma embrionario, que se organiza durante el desarrollo embrionario temprano. Estos cambios pueden influir en el fenotipo y el perfil de salud del niño durante el desarrollo y en la vida adulta.

Muchos estudios han informado de cambios epigenéticos en el ADN de los hijos concebidos mediante tecnologías de reproducción asistida (TRA). Se cree que tienen un mayor riesgo de malformaciones congénitas, aunque algunos de estos riesgos pueden estar relacionados con la infertilidad subyacente, más que con el tratamiento de TRA en sí. Como resultado, se puede esperar que exista un mayor riesgo para la salud a largo plazo del niño que nace de TRA.

Los niños nacidos mediante técnicas de reproducción asistida (TRA) tienen un peso al nacer diferente al de los concebidos de forma natural. Se ha planteado la hipótesis de que esto podría explicarse por mecanismos epigenéticos. **Carlsen et al.** examinaron si la metilación del ADN de la sangre del cordón umbilical mediaba la diferencia de peso al nacer entre 890 recién nacidos concebidos mediante TRA (764 mediante transferencia de embriones frescos y 126 mediante transferencia de embriones congelados y descongelados) y 983 recién nacidos concebidos de forma natural en Noruega. Se observó una diferencia de peso al nacer entre la transferencia de embriones frescos y la descendencia concebida de forma natural de -120 g; el 44 % de esta diferencia de peso al nacer entre la transferencia de embriones frescos y la descendencia concebida de forma natural se explicó por las diferencias en los niveles de metilación en cuatro CpG cerca de LOXL1, CDH20 y DRC1. Las diferencias de metilación del ADN en dos CpG cerca de PTGS1 y RASGRP4 mediaron conjuntamente el 22 % de las diferencias de peso al nacer. La metilación del ADN puede considerarse un componente de la memoria epigenética con un papel crítico durante el desarrollo embrionario y una reprogramación drástica después de la fertilización. La TRA podría perjudicar la reprogramación de la metilación del ADN, y los defectos asociados a la TRA podrían afectar las condiciones de salud de los niños derivados de la TRA.

La asociación de la fertilización *in vitro* (FIV) y la metilación del ADN se ha estudiado predominantemente en regiones reguladoras de genes impresos y en solo miles de los ~28 millones de sitios CpG en el genoma humano. **Castillo-Fernandez et al.** estudiaron los vínculos entre la FIV y los patrones de metilación del ADN en células de sangre de cordón umbilical completas y células mononucleares de sangre de cordón umbilical de gemelos recién nacidos y encontraron un cambio significativo en la metilación del ADN de sangre completa vinculado a la concepción mediante FIV, que se encontraba a ~3 kb de TNPI, un gen previamente vinculado a la infertilidad masculina. Las 46 señales más fuertemente asociadas incluían una segunda región en C9orf3, un gen también previamente vinculado a la infertilidad. Los factores ambientales específicos de cada individuo podrían ser los principales contribuyentes generales a la variabilidad de la metilación. Para aclarar los riesgos epigenéticos atribuibles a las TRA, **Chen et al.** perfilaron el metiloma del ADN en 137 muestras de sangre del cordón umbilical (UCB) y 158 muestras de sangre periférica parental (PPB), las modificaciones de histonas (H3K4me3, H3K4me1, H3K27me3 y H3K27ac) en 33 muestras de UCB y el transcriptoma en 32 muestras de UCB mediante secuenciación de bisulfito de representación reducida (RRBS), secuenciación de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP-seq) y secuenciación de ARN (RNA-seq), respectivamente. Estos estudios revelaron que H3K4me3 fue el más profundamente afectado por la ICSI y la operación de congelación-descongelación en comparación con los otros tres tipos de modificaciones de histonas. La FIV-TE pareció introducir menos perturbaciones en los epigenomas infantiles que la FIV-FET o la ICSI-ET. Las técnicas de reproducción asistida (TRA) también redujeron la similitud del metiloma del ADN en pares de gemelos, y la TRA en sí misma introduciría cambios conservadores localmente a través de la eliminación del efecto parental. Esas alteraciones únicas y comunes inducidas por diferentes procedimientos de TRA se enriquecieron en gran medida en los procesos relacionados con el sistema nervioso, el sistema cardiovascular y el metabolismo de los glucolípidos. Diferentes procedimientos de TRA pueden inducir anomalías

epigenéticas locales y funcionales, especialmente para la metilación del ADN y H3K4me3, lo que proporciona una base epigenética para los posibles riesgos de salud a largo plazo en los hijos concebidos mediante TRA.

El estudio de los efectos de los altos niveles de progesterona el día de la administración de hCG en ciclos de FIV sobre las modificaciones epigenéticas del endometrio en el período periimplantacional reveló que (i) en el epitelio luminal, la expresión de H3K9me2 en mujeres con altos niveles de progesterona es mayor que en mujeres con niveles normales de progesterona; (ii) en el epitelio glandular, la expresión de 5-mC, H3K9me2 y H3K9ac también es mayor en casos con hiperprogesteronemia; (iii) en el estroma, la expresión de H3K27me3 es mayor en mujeres con niveles elevados de progesterona. El estado de modificación epigenética alterado en el endometrio puede alterar la receptividad endometrial el día de la administración de hCG en mujeres hiperprogesteronémicas.

Los parámetros individuales del semen afectan de manera diferencial el peso al nacer y el índice de masa corporal (IMC) de la descendencia en una tecnología de reproducción asistida (TRA) en comparación con los controles fértiles. La descendencia de hombres con parámetros espermáticos alterados tiene un peso al nacer menor en comparación con la descendencia fértil del grupo de control. En sujetos subfértiles, existe una tendencia a aumentar el peso al nacer en todos los niveles de recuento total de espermatozoides móviles y recuento total de espermatozoides en comparación con los sujetos azoospermicos.

La TRA y la subfertilidad parecen estar relacionadas con un menor peso al nacer, lo que predispone a los bebés a una mala salud a largo plazo. El crecimiento prenatal está regulado, en parte, a través de genes impresos controlados epigenéticamente en la placenta. Se han encontrado diferencias en la metilación del ADN entre los bebés de la TRA y los del grupo de control. Se identificaron cuarenta y cinco genes con una expresión significativamente diferente entre los bebés subfértiles y los del grupo de control, mientras que no se identificaron diferencias significativas entre los grupos de FIV y el de control. La expresión de IGF2, NAPIL5, PAX8-AS1 y TUBGCP5 se reguló a la baja de manera significativa en el grupo de FIV en comparación con el grupo subfértil. Los niveles de metilación en GRB10, NDN, CD44, MKRN3, WRB, DHCR24 y CYR61 se correlacionaron con la expresión. Según **Litzky et al.**, las diferencias epigenéticas en las placentas resultantes de embarazos por fertilización *in vitro* (FIV) pueden estar relacionadas con la subfertilidad subyacente en los padres que utilizan la FIV en lugar del procedimiento de FIV en sí. **Krieg et al.** evaluaron la expresión de las histonas desmetilasas KDM4A y KDM4B en la granulosa recolectada de mujeres que se sometieron a la recuperación de ovocitos y descubrieron que KDM4A y KDM4B se localizaban en ovocitos, células de la granulosa y células de la teca y lútea en ovarios de mujeres en edad reproductiva. El ARNm de las histonas desmetilasas KDM4A y KDM4B se expresa de manera diferencial en el cúmulo y la granulosa mural. La expresión del ARNm de KDM4A y KDM4B fue menor en el cúmulo y la granulosa mural de pacientes embarazadas en comparación con las que no estaban embarazadas. La expresión alterada de las histonas desmetilasas puede afectar los cambios epigenéticos en las células de la granulosa asociados con el embarazo.

La criopreservación tiene una aplicación importante en la tecnología de reproducción asistida. La técnica de vitrificación se ha utilizado ampliamente en la criopreservación de ovocitos y embriones, ya que una gran cantidad de resultados clínicos y estudios experimentales han demostrado que la vitrificación puede lograr una mayor tasa de supervivencia celular y una mayor tasa de desarrollo preimplantacional y mejores resultados de embarazo. La vitrificación de tejido ovárico es un método alternativo a la congelación lenta que causa comparativamente menos daño al ADN folicular original. La preservación de espermatozoides adopta principalmente la congelación lenta o la congelación rápida (método de vapor LN2), aunque el método de vitrificación puede lograr una mayor motilidad de los espermatozoides después del calentamiento. Sin embargo, debido al uso de crioprotectores de alta concentración y enfriamiento ultrarrápido, la vitrificación puede causar un fuerte estrés a los gametos, embriones y células de tejido, lo que resulta en efectos potencialmente adversos. Los genes impresos están regulados por modificaciones epigenéticas, incluida la metilación del ADN, y muestran una expresión de alelo único. Su regulación precisa y expresión correcta son muy importantes para la placenta, el desarrollo fetal y la salud de la descendencia. Estudios en animales han demostrado que la vitrificación de ovocitos y embriones puede tener un impacto significativo en algunos genes impresos y en la metilación del ADN.

Se ha descubierto que el dimetilsulfóxido (DMSO), uno de los crioprotectores más utilizados, ejerce potentes efectos en el paisaje epigenético de las células humanas cultivadas, así como en los ovocitos y embriones de ratón. **Wiltshire et al.** estudiaron el impacto de la vitrificación con crioprotectores que contienen DMSO en el transcriptoma, incluidos los elementos transponibles (ET), de los ovocitos humanos. De los 27 837 genes identificados por SMARTseq2, 7331 (26.3%) se expresaron de forma diferencial. Hubo una desregulación significativa de los genes implicados en la modificación de la cromatina y las histonas. También se alteraron la función mitocondrial, así como las vías de señalización de Wnt, insulina, mTOR, HIPPO y MAPK. La expresión de TE se correlacionó positivamente con la expresión de PIWIL2, DNMT3A y DNMT3B, y negativamente con la edad. El proceso estándar actual de vitrificación de ovocitos, que implica crioprotectores que contienen DMSO, induce cambios significativos en el transcriptoma, incluidos los que involucran TE.

La fertilización *in vitro* (FIV) se asocia con anomalías en la metilación del ADN y una mayor incidencia de resultados adversos del embarazo. La transferencia de embriones congelados (TE) se utiliza cada vez más como alternativa a la TE fresca, pero los informes sugieren una mayor incidencia de preeclampsia y bebés grandes para la edad gestacional. **Mani et al.** estudiaron la metilación del ADN en placentas humanas después de 65 ciclos programados de TE congelada, 82 ciclos de TE fresca y 45 concepciones no asistidas. En paralelo, se analizaron placentas de ratón de TE fresca y congelada. Las placentas humanas y de ratón estaban significativamente hipermetiladas después de la TE congelada en comparación con las frescas. El análisis específico por sexo reveló que estos cambios fueron impulsados por placentas masculinas en humanos y ratones. Las placentas de TE congeladas y frescas fueron significativamente diferentes de los controles, con muestras congeladas hipermetiladas en comparación con los controles impulsadas por machos y muestras frescas hipometiladas en comparación con los controles, impulsadas por hembras. Los cambios epigenéticos sexualmente dimórficos podrían indicar una susceptibilidad diferencial a las perturbaciones asociadas a la FIV, lo que destaca la importancia de la evaluación específica por sexo de los resultados adversos.

Los estudios en un modelo de ratón utilizado para explorar los efectos de la TRA en el desarrollo fetal y la expresión genética en los órganos de la descendencia en la edad adulta mostraron que la TRA causó una expresión anormal en 1060 genes y 179 genes en el corazón y el bazo, respectivamente. Los genes expresados diferencialmente (DEG) en el corazón se enriquecen principalmente en la síntesis y procesamiento de ARN, y el desarrollo del sistema cardiovascular también muestra enriquecimiento. El análisis STRING identificó a Ccl2, Ptgs2, Rock1, Mapk14, Agt y Wnt5a como los factores de interacción centrales. Los DEG en el bazo se enriquecen significativamente en respuestas antiinfecciosas e inmunitarias, que incluyen los factores centrales Fos, Jun e Il1r2. Se observó una expresión anormal de 42 y 5 modificadores epigenéticos en el corazón y el bazo, respectivamente. La expresión de los genes Dhcr7, Igf2, Mest y Smoc1 impresos disminuyó en los corazones de los descendientes de TRA, y los niveles de metilación del ADN de las regiones de control de impronta Igf2 y Mest (ICR) aumentaron de forma anormal. En el modelo de ratón, la TRA puede interferir con el patrón de expresión génica en el corazón y el bazo de la descendencia adulta y estos cambios están relacionados con la expresión aberrante de los reguladores epigenéticos.

Los procedimientos de TRA se han aplicado con éxito a muchas parejas que aspiran a superar la infertilidad inexplicable. Existen diferencias significativas entre las mujeres que lograron embarazarse con éxito en comparación con las mujeres que no pudieron concebir en función de la edad, la duración de la infertilidad, el número de ovocitos recuperados, cigotos y embriones transferidos. La expresión de los genes BAK1 (proapoptótico), TET2 (asociado a la modificación epigenética del ADN) e IL-6 (asociado a las respuestas inmunitarias) es significativamente mayor en el endometrio de las mujeres que lograron embarazarse con éxito. Las parejas con una edad parental más joven muestran mayores tasas de éxito de la TRA, una duración más corta de la infertilidad, un mayor número de ovocitos recuperados, cigotos y embriones transferidos. El análisis de la expresión genética reveló cambios significativos en el endometrio en función de los genes asociados con la muerte celular y la respuesta inmunitaria que se regulaban positivamente en las mujeres con infertilidad inexplicable.

Cannarella et al. evaluaron si la TRA está asociada con la desregulación epigenética en la descendencia. Los datos disponibles sobre los patrones de metilación en la descendencia concebida

después de la TRA y en la descendencia concebida espontáneamente (SC) revelaron que los niveles de metilación del factor 3 de unión a CCCTC H19 (CTCF3) fueron significativamente más bajos en el grupo de TRA en comparación con los controles. Por el contrario, el factor de unión a CCCTC H19 6 (CTCF6), el miembro 1 de la subfamilia Q del canal dependiente de voltaje de potasio (KCNQ10T1), el gen 3 expresado paternalmente (PEG3) y el polipéptido N de ribonucleoproteína nuclear pequeña (SNRPN) no se metilaron de manera diferente en los descendientes de ART frente a los de SC.

Se ha sugerido que los defectos epigenéticos inducidos por la TRA son un mecanismo potencial que contribuye a la placentación subóptima. La TRA altera la metilación del ADN (ADNme) y la expresión génica durante el desarrollo temprano de la placenta, lo que conduce a fenotipos placentarios anormales observados a término. Dado que el ácido fólico (AF) desempeña un papel crucial en la regulación epigenética, la suplementación con AF puede rescatar los defectos placentarios inducidos por la TRA. La TRA resultó en 41 y 28 genes expresados diferencialmente (GED) en placentas femeninas y masculinas E10.5, respectivamente. Muchos GED estuvieron implicados en el desarrollo temprano de la placenta y se asociaron con cambios en el ADNme; un número se agrupó en regiones de control de impronta (ICR) conocidas. En las hembras, FAS4 corrigió parcialmente las alteraciones en la expresión génica, mientras que FAS10 mostró evidencia de efectos adversos sesgados hacia los machos. Se realizó un seguimiento del ADNme y la expresión génica de cinco genes involucrados en la placentación temprana (Phlda2, EphB2, Igf2, Peg3, L3mbtl1) en placentas de embriones normales, así como de embriones retrasados y anormales. Los niveles de expresión de Phlda2 e Igf2 fueron más bajos después de la TRA en placentas de embriones femeninos retrasados. La TRA redujo concomitantemente la DNAm en el ICR Kcnq10t1 que regula la expresión de Phlda2; FAS4 mejoró parcialmente la DNAm de una manera específica para el sexo. Las alteraciones de la DNAm y del transcriptoma placentario asociadas a la TRA observadas a mitad de la gestación son específicas del sexo; pueden ayudar a explicar los fenotipos placentarios adversos detectados a término y se corrigen parcialmente con la suplementación materna con dosis moderadas de AF.

El uso de la TRA está asociado con la aceleración de la edad epigenética. La aceleración de la edad epigenética medida por la metilación del ritmo de envejecimiento de Dunedin (DunedinPoAm) difirió significativamente entre las madres que no recibieron la TRA y las que sí la recibieron. Entre las madres que utilizaron la TRA, la aceleración de la edad epigenética puede estar asociada con una baja producción de ovocitos y una respuesta ovárica deficiente. En un estudio noruego, con 95 000 madres y 75 000 padres, **Lee et al.** encontraron una diferencia significativa en la aceleración de la edad epigenética calculada por DunedinPoAm entre madres que habían recibido FIV y madres que no habían recibido TRA, así como un DunedinPoAm elevado en madres con infertilidad por factor tubárico, factor de ovulación e infertilidad inexplicada en comparación con madres que no habían recibido TRA. No se encontraron diferencias en las aceleraciones de la edad epigenética entre los padres que no habían recibido TRA y los que habían recibido ICSI. DunedinPoAm también mostró asociaciones más fuertes con el tabaquismo, la educación y la paridad que las otras cuatro aceleraciones de la edad epigenética.

Concepción e Implantación

La activación del genoma cigótico denota el inicio de la expresión génica después de la fertilización, como parte de la compleja transición de ovocito a embrión (OET) en la que el ovocito es fertilizado y se transforma en un cigoto que da lugar a un embrión que se desarrollará hasta convertirse en un recién nacido. La OET refleja la reprogramación de la expresión génica de las células germinales en el nuevo programa de desarrollo del cigoto, y esta reprogramación ocurre a nivel transcripcional y postranscripcional con la participación total de la maquinaria epigenética.

Tanto el desarrollo de la línea germinal femenina como la masculina siguen caminos distintos de eventos epigenéticos y tanto el ovocito como el espermatozoide poseen sus propios epigenomas únicos. Las células germinales masculinas y femeninas que fertilizan no solo entregan sus genomas haploides sino también sus epigenomas, que contienen el código para la reprogramación preimplantacional y postimplantacional y el desarrollo embrionario. Los ARN del espermatozoide entregados tras la fertilización proporcionan contactos iniciales con el ovocito, confrontando directamente la

contribución materna con la paterna como prelude a la consolidación del genoma. Después de la singamia, el desarrollo embrionario temprano puede ser modulado en parte por los ARN paternos que pueden incluir pasajeros epididimarios. Esto proporciona una ruta directa para transmitir una experiencia y luego inicializar una respuesta paterna al entorno del ovocito y más allá. Es probable que su impacto epigenético se sienta antes de la activación del genoma embrionario, cuando la población de transcripciones entregadas por el esperma cambia notablemente.

Los cambios epigenéticos influyen en múltiples facetas de la fertilidad y la gestación femenina/masculina. El momento de las primeras divisiones celulares puede predecir el potencial de desarrollo de un embrión. Los embriones con diferentes *velocidades* de desarrollo presentan patrones distintos de expresión genética, principalmente relacionados con el metabolismo energético y lipídico. **Li et al.** estudiaron el panorama metabólico de los embriones de ratón preimplantacionales desde el cigoto hasta el blastocisto, y cuantificaron algunos metabolitos absolutos de carbohidratos. Descubrieron las características metabólicas del proceso de desarrollo, incluida la activación del ciclo de la metionina desde el embrión de 8 células hasta el blastocisto, el alto metabolismo de glutaminólisis en la etapa de blastocisto, la actividad mejorada del ciclo de TCA desde la etapa de embrión de 8 células y la glucólisis activa en el blastocisto. La síntesis de nicotinamida adenina dinucleótido oxidado (NAD⁺) es indispensable para el desarrollo preimplantacional del ratón. El NAD⁺ es necesario para la salida de la activación de genes cigóticos menores (ZGA) al cooperar con SIRT1 para eliminar H3K27ac cigótico. En humanos, el suplemento de NAD⁺ puede promover la eliminación de H3K27ac cigótico y beneficiar el desarrollo preimplantacional.

Los embriones preimplantacionales de mamíferos experimentan cambios temporales en la expresión génica y la potencia celular, lo que sugiere la participación del control epigenético dinámico durante esta fase de desarrollo. El posicionamiento de los nucleosomas puede alterar la accesibilidad de las proteínas de unión al ADN a sus elementos de ADN afines y su control preciso es esencial para la identidad y función celular. **Sakamoto et al.** demostraron que el posicionamiento de los nucleosomas es globalmente oscuro en los cigotos, pero se vuelve bien definido durante el desarrollo posterior. La regulación negativa del ensamblaje de la cromatina en células madre embrionarias puede revertir parcialmente la organización de los nucleosomas en un patrón similar al del cigoto, lo que sugiere un posible vínculo entre la vía de ensamblaje de la cromatina y los nucleosomas difusos en los cigotos. YY1, un factor de transcripción que contiene dedos de zinc y que se expresa tras la activación del genoma cigótico, regula la formación *de novo* de matrices de nucleosomas bien posicionadas en los elementos reguladores mediante la identificación de sitios de unión de YY1 en embriones de ocho células. Las regiones de unión de YY1 adquieren enriquecimiento de H3K27ac alrededor de las etapas de ocho células y mórula, y la depleción de YY1 altera la transición de mórula a blastocisto.

El gen 3 expresado por vía paterna (Peg3) codifica una proteína de unión al ADN con 12 motivos de dedos de zinc C2H2. Se ha identificado un conjunto de 16 dianas genómicas de PEG3, la mayoría de las cuales se superponen con las regiones promotoras de genes con expresión en ovocitos. Estos posibles genes descendentes se regulan positivamente en células MEF que carecen de la proteína PEG3, lo que sugiere un posible papel represor para PEG3. La región de control de impronta (ICR) de H19 es una diana genómica. PEG3 se une a un motivo de secuencia específico ubicado entre los sitios de unión CTCF 3 y 4 del H19-ICR. PEG3 también se une al alelo materno activo del H19-ICR. Los niveles de expresión de H19 se regulan positivamente en células MEF que carecen de PEG3, y esta regulación positiva se deriva principalmente del alelo materno. PEG3 puede funcionar como un represor transcripcional para el alelo materno de H19.

La transferencia nuclear de células somáticas (SCNT) puede reprogramar células somáticas diferenciadas en totipotencia. Las señales Wnt persistentes bloquean la transición de pluripotencia de ingenuo a cebado de epiblastos con ocupación aberrante de H3K27me3, lo que a su vez conduce a defectos en los eventos de transformación del epiblasto y fallos de implantación posteriores. La manipulación de las señales Wnt puede atenuar la transición de pluripotencia y los defectos de deposición de H3K27me3 en epiblastos y lograr un aumento de hasta 9 veces en la eficiencia de clonación. La inhibición de Wnt mejora notablemente las trayectorias de desarrollo del linaje de los blastocistos de SCNT durante el desarrollo periimplantacional.

La desrepresión de la represión transcripcional mediada por la cromatina de los genomas paterno y materno es uno de los primeros pasos importantes en la expresión génica cigótica después de la fertilización. La variante de histona H3.3 participa en la remodelación de los genomas paterno y materno para la activación a lo largo del proceso de fertilización y embriogénesis. La remodelación de la cromatina paterna mediada por H3.3 es esencial para el desarrollo de embriones preimplantacionales y la activación del genoma paterno durante la embriogénesis. Se ha demostrado que la proteína H3.3 derivada del espermatozoide (sH3.3) se elimina del genoma del espermatozoide después de la fertilización y se destruye de los cigotos a través de los segundos cuerpos polares (PB II) durante la embriogénesis.

La proteína H3.3 materna (mH3.3) se incorpora al genoma paterno inmediatamente después de la fertilización y permanece en el genoma paterno hasta la etapa de mórula. Las alteraciones en la H3.3 materna pueden afectar el desarrollo embrionario y la depleción de mH3.3 en los ovocitos altera tanto la activación del gen marcador de pluripotencia Oct4 como la transcripción global *de novo* del genoma paterno en el desarrollo embrionario temprano.

Los genomas parentales experimentan una reprogramación epigenética extensa para ser igualados después de la fertilización. **Yuan et al.** mapearon los transcriptomas parentales utilizando embriones partenogénicos (PG) y androgénicos (AG) humanos durante la activación del genoma cigótico (ZGA). La ZGA humana se lanza en la etapa de 8 células en embriones AG y biparentales, pero en la etapa de mórula en embriones PG. Por el contrario, la ZGA del ratón ocurre en la misma etapa en embriones PG y AG. Desde el punto de vista mecánico, la expresión específica de ZNF675 de primates con AG desempeña un papel en la ZGA humana iniciada a partir del genoma paterno en la etapa de 8 células. La expresión específica de LSM1 de AG también es fundamental para la degradación del ARN materno (MRD) y la ZGA humana. Las expresiones alélicas de ZNF675 y LSM1 están asociadas con sus estados alélicamente epigenéticos. Las expresiones paternalmente específicas de ZNF675 y LSM1 también se observan en embriones diploides, lo que indica que la ZGA humana se inicia a partir del genoma paterno.

Las similitudes fenotípicas y epigenéticas en gemelos monocigóticos se deben en gran medida a su identidad genética. Los estudios a escala genómica de la metilación del ADN en gemelos monocigóticos y dicigóticos revelaron regiones genómicas en las que la similitud epigenética de los gemelos monocigóticos es sustancialmente mayor que la que se puede explicar por su identidad genética. Esta "supersimilitud epigenética" puede ser resultado del establecimiento específico del *locus* del epigenotipo antes de la división del embrión durante la gemelación. Los *loci* epigenéticamente supersimilares exhiben variación epigenética interindividual sistémica y plasticidad con el entorno periconcepcional y están enriquecidos en regiones subteloméricas. La metilación del ADN sanguíneo en estos *loci* años antes del diagnóstico se asocia con el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer.

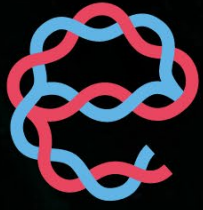
En los mamíferos, se observa un restablecimiento casi completo de la metilación del ADN (ADNme) durante el establecimiento de la línea germinal. Esta ola de reprogramación epigenética es sensible al entorno, que podría perjudicar el establecimiento de un estado óptimo del epigenoma de los gametos, por lo tanto, el desarrollo adecuado del embrión. Utilizando una combinación de clasificación celular y captura de secuenciación de metilo de ADN, se generó un mapeo específico de la etapa del ADNme en nueve poblaciones de células germinales en diferenciación desde la vida perinatal hasta la espermiogénesis. Se encontró que el ADNme alcanzaba su nivel más bajo en el día 18 de gestación, y las últimas regiones codificantes desmetiladas se asociaban con la regulación negativa del movimiento celular. El siguiente ADNme *de novo* mostró tres cinéticas diferentes con enriquecimientos genómicos comunes y distintos, lo que sugiere un proceso no aleatorio. También se detectaron variaciones de ADN en pasos clave de la remodelación de la cromatina durante la espermiogénesis, lo que revela una sensibilidad potencial.

Las células germinales primordiales humanas (hPGC) se inician desde el embrión temprano post-implantación en la semana 2-3 y experimentan una reprogramación epigenética durante el desarrollo. En humanos, las células madre embrionarias humanas (hESC) triplemente knock-out (TKO) TET1, TET2 y TET3 deterioran la vía de señalización NODAL e impiden la especificación de hPGC *in vitro*,

mientras que la vía de señalización NODAL hiperactivada conduce a un fallo de la gastrulación cuando las proteínas Tet se inactivan en ratones. Específicamente, las proteínas TET estimulan SOX17 a través de la vía de señalización NODAL y regulan directamente la expresión de NANOG al inicio de la inducción de hPGCLC. NANOG puede unirse al promotor SOX17 para regular su expresión en la especificación de hPGCLC. En las hESC TKO, la hipermetilación mediada por DNMT3B de los genes relacionados con la señalización NODAL y los promotores NANOG/SOX17 reprimen su activación e inhiben la inducción de hPGCLC. La inactivación de DNMT3B en las hESC TKO restaura parcialmente la señalización NODAL y la expresión de NANOG/SOX17, y rescata la inducción de hPGCLC. La oxidación de 5-metilcitosina mediada por TET modula la vía de señalización NODAL y sus genes descendentes, NANOG y SOX17, al promover la desmetilación en oposición a la metilación mediada por DNMT3B, lo que sugiere que el equilibrio epigenético de la metilación y desmetilación del ADN en genes clave juega un papel fundamental en la especificación temprana de hPGC.

Bibliografía

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



euroespes
health



Voces

El encanto del espagueti western. *Miguel Nieto*

Recuerdo que en el colegio mayor de Madrid les llamaban marciales a aquellas películas del Oeste, más malas que el propio malo de la pantalla, que se proyectaban los sábados. Si no tocaba una del Oeste, por más penosa e insufrible que fuera, el personal se cabreaba. Supe que les llamaban así, marciales, por Marcial Lafuente Estefanía, ese prolífico autor que publicaba unas novelitas, que cabían en el bolsillo de los vaqueros, y que hicieron furor en la España de las telenovelas. Y eso parecían las películas, telenovelas con tiros. Serie B, se les quedaban corto.

Sergio Leone hizo mucho daño al género del western justo por haber filmado obras maestras como 'La muerte tenía un precio' o 'El bueno, el feo y el malo', en las que reinterpretó las películas del Oeste cuando brillaban supernovas como John Ford, Howard Hawks o Anthony Mann. Encima Leone puso a Clint Eastwood de protagonista, y a Morricone a la batuta, que se inventó bandas sonoras con silbidos, armónica y ocarinas frente a las épicas de mucha corneta, violines y tambores. El problema fue su éxito. Y el problema añadido que a todo italiano con un tomavistas y una cantimplora le dio por venirse al desierto de Tabernas. Quedó inaugurado el subgénero de los espagueti western.

Los ponen ahora, descoloridos de tanto repetirlos, a eso del aperitivo. Les confieso que, las veces que como temprano, haciendo tiempo para los informativos, me engancho a este suburbio cinematográfico. Confieso —¿Quién lo iba a decir en un cinéfilo ilustrado?— que me los estoy bebiendo. Da igual que los coja empezados, allí me hallo, destripando sus defectos y su tosquedad. Conocidas las penurias con las que se rodaban, enjuicio sus fantasmadas con ternura. Y me lo paso pipa. A fin de cuentas, son cine. Y cercano. Y exitoso.

Porque estos subproductos son impagables. Igual se trata de un retorno a la infancia porque casi me veo levantando el culo de la silla del cine de las chinches para ovacionar la llegada del séptimo de caballería, que malamente supera los siete jinetes y que más parece una brigada de ferroviarios a caballo. Sí, pero ¡Qué caballos! y ¡Qué jinetes! Se nota que filmaron en el Sur. Menudos caballos, esbeltos y poderosos. No sólo el del bueno, indefectiblemente blanco. Hasta el del malo, que por necesidades del guión corre más lento, es un corcel brioso. Y los de los forajidos, igual. Galopan sin forzar la manivela de la cámara rápida, imprescindible en los westerns americanos. Tanto cowboy, ni leches. En Almería, todo el mundo, incluidos los indios o los mejicanos, galopan como si fueran Atila.

Rendido al discreto encanto de los espagueti westerns a esta edad donde todo Bergman, Chabrol, Fellini, Kubrick o Coppola me sale por las pupilas, ¿Quién lo iba a decir? Pero, verán, me explico: ¿Cómo no enamorarse de estas películas que mueven a la compasión? Donde el protagonista es un rubio de bote, ojos de turmalina, alzas en las botas y un chaleco hippie cosido en Nijar. ¿Cómo no adorar a esas heroínas italianas de melenas de gorgonia, mayormente pelirrojas y con un maquillaje de ojos que parece egipcio, como si todas fueran Nefertiti o la Callas en Nabuco? Trágicas Cleopatras de mirada intensa, con cinturita de avispa y escote generoso. Y esos primerísimos planos, y los montajes psicodélicos, y la música a bofetones.

¿Cómo no arrojarse con esos argumentos tan predecibles? El bueno, el malo y el feo, que en los espagueti se cambió por el tonto, un payaso deudor de la comedia del arte. Los italianos se trajeron el género americano por antonomasia a su terreno, que era el nuestro: de las praderas infinitas de Arizona a las ramblas almerienses.

Los decorados, ¿Para qué contarles? Pueblos de cartón apuntalados con listones, indios con cara de haber nacido en Lanjarón y bandidos mexicanos mañicos, como el impagable Fernando Sancho, que aparece en cientos de películas. O esos guiones sin besos apasionados, ni escenas de cama —que había que hacer taquilla para todos los públicos—, pero con la protagonista enseñando muslo por estratégicos desgarros de la falda. ¡Y qué guiones!, donde se podía decir que el malo era «tan rabioso como un puerco espín» y quedarse tan a gusto. Sutilezas. Dominaban la sangre de invernadero y la insólita puntería de revólveres de feria. Había tan pocos extras que no pocas veces el enterraor también pilotaba la diligencia. Con el tiempo hubo presupuesto para dobles pero, si se fijan, en estas pelis la emprenden con los protagonistas. Los mamporros suenan como disparos, los disparos como tirachinas y los muertos la palman como actores del cine mudo.



El judío de Colón. *Miguel Nieto*

Quién lo iba a decir, cinco siglos y 22 años de investigación después, resulta que Cristóbal Colón, el almirante que descubrió el Nuevo Mundo, era judío y aragonés. Ni genovés, ni portugués, ni gallego, ni mallorquín, ni vasco, ni catalán, ni castellano. Tampoco sobrino del rey Fernando el Católico, ni noble bastardo, ni pirata, ni gañán sino nacido en Sefarad. Certificado por la investigación del equipo del forense y catedrático de la Universidad de Granada, José Antonio Lorente, con el concurso de laboratorios de todo el mundo. Su ADN, tan trabajosamente conseguido, es irrefutable. La intriga, alimentada por el propio Colón, tiene respuesta.

El azaroso proceso lo han destripado el día de la Hispanidad, en un documental de Televisión Española que parecía un true crime. Desvelaron el origen de Colón como si de un asesino se tratara, descartando donde no había cometido el crimen de nacer. Una curiosa forma de presentar los resultados de exhumaciones, análisis de ADN, rastreo de tumbas y descendientes, que resultó fascinante. Unos 25 países reclamaban a Colón. Descartadas las teorías más peregrinas, y confirmado que sus restos reposan en la catedral de Sevilla y no en Santo Domingo ¿De dónde era?

Todas las teorías partían de que Colón nada dijo sobre su pasado, como escribió el cronista Bartolomé de las Casas. El programa fulminó las tesis, una a una. El Colón castellano sería Rodrigo de Mendoza, nacido en Espinosa de Henares, hijo de Aldonza de Mendoza, que falleció en el parto. Su hermano fue asesinado a los cinco años, y a Colón lo envían y crían en Génova para evitar que también lo maten. El ADN, tras una exhumación en Cogolludo (Guadalajara), lo descarta.

¿Era Colón portugués, el país donde se sabe que vivió y se casó? Lo identificaban con Pedro Ataide, un corsario. Detalles: un perdigón hallado en la tumba de Sevilla, y que Colón retornó primero a Lisboa, no por una tormenta sino para avisar a Juan II de la nueva ruta a Las Indias. El ADN ha dicho no. Otra teoría portuguesa lo creía bastardo, hijo de la noble Leonor de Aviz y un franciscano que terminó beato. Unos cabellos guardados durante más de 600 años lo han descartado. Los gallegos, los primeros en negar a Colón como genovés, planteaban dos teorías. La primera, que era Pedro Álvarez de Sotomayor, un noble poderoso que desapareció misteriosamente el mismo día en el que Colón se reunió en Granada con los Reyes Católicos. Establecen que la carabela La Pinta arribó a Bayona no por casualidad, sino para informar del éxito de la aventura a su familia. El ADN dijo no. Otra, que el apellido Colon, firma del navegante, es de Poio, pueblo donde hay inscripciones y cruceiros con ese nombre. Además, allí vivió Susana Fonte Rosa. La madre de Colón se llamaba Susana Fontanarrosa. Pero el ADN no cuadra.

Los mallorquines también lo reclamaban. ¿Sería hijo del príncipe de Viana, hermano de Fernando el Católico, que en una visita a la isla dejó embarazada a Margarita Colón? Un bastardo con sangre real en cuyos escritos aparecen «muchas palabras de influencia mallorquina», como firmar 'El almirant'. Es más, en las Capitulaciones de Santa Fe Colón reclama ser «almirante, virrey y gobernador general». Idénticos cargos le corresponderían a su padre. El ADN también negó esta tesis de que Fernando el Católico sería su tío. ¿Era vasco-navarro, un agote que padecía síntomas del síndrome de Reiter crónico, desde muy joven con escozor al orinar, derrames en los ojos y manos que se le engarfiaban? El ADN dijo que no había coincidencia alguna con los agotes actuales. ¿Y genovés? La más extendida y aceptada de las teorías, aun cuando hasta los historiadores italianos decían que era imposible. Colón escribe sin influencia alguna del italiano hasta las cartas a su banquero genovés. Colombo era un apellido que se ponía a los niños abandonados a las puertas de iglesias y conventos. El ADN dijo que ningún Colombo italiano coincidía con el de Colón.

Y la conclusión del enigma: La teoría Albadaner. Si a Colón se le tenía por buen cristiano, «¿Por qué tuvo que ocultar su identidad? No cuadraba que solo por ser de clase humilde. Era judío y nació cuando eran más perseguidos». Muchos se vieron obligados a convertirse al catolicismo. Otros emigraron a ciudades como Lisboa, justo donde vivió varios años. El investigador sostenía que Colón «tuvo que aparentar toda su vida que era cristiano, católico, apostólico y romano. Si hubiese cometido un error, hubiese acabado en la pira, en un auto de fe, pero estaba protegido por los reyes, y la Inquisición lo respetaba». Aseguraba que nació en una familia de tejedores de seda de Valencia. Era un sefardita, «judío de cultura, de religión, de nación y sobre todo de corazón, porque rezuma judaísmo en sus escritos». Y el ADN dijo sí a esta hipótesis. Colón era un judío nacido en el arco mediterráneo occidental, que en aquella época pertenecía a la Corona de Aragón. Más de uno se ha quedado perplejo.

Duelo en la selva. *Miguel Nieto*

Los dos contendientes se citaron donde siempre, en aquel enorme mapa en relieve que abarcaba desde los hielos de Alaska a la nariguda Florida, desde la mojama de Albuquerque a los húmedos rascacielos de Chicago. Una vieja tradición, como la del día de la marmota, sólo que el elefante y el burro dirimían sus diferencias cada cuatro años. Esta vez el elefante, un paquidermo con un flequillo azafranado que parecía una cornisa a punto de desplomarse, había barritado como pocas. En cambio, el que iba a ser su contrincante, un burro de lacio pelaje, había sido cambiado por falta de brío —a última hora, a toda prisa— por una burra joven y sagaz. El contraste no podía ser mayor, porque la pollina era negra y el elefante tendía al calabaza. El rodeo estaba acotado por un vallado de barras y estrellas, al que no se dejaba entrar a nadie que no acreditara tener en su casa una bandera —daba igual que fuera yanqui o confederada— y una barbacoa —daba igual que asara terneros o gatos haitianos—.

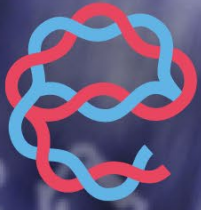
Los preparativos para el gran duelo habían sido arduos. Tanto el elefante como la burra pelearon por sumar el mayor rebaño, para lo que no dudaron en utilizar los métodos más insólitos. Incluso rastros. La pollina, igual porque llegó un poco tarde a la contienda, se mostró más precavida que el paquidermo, más veterano en marrullerías. El elefante manejaba trumpa poderosa y tenía especial habilidad para meterse en cualquier cacharrería que se le pusiera por delante. Le encantaba arremeter contra todo lo que se moviera, y cabeceaba sin control cuando insultaba a los bichos opositores, en especial a la borrica que llamaba justo eso, borrica. Moverse tanto le vino de perlas cuando intentaron cazarlo. Un rifle solitario sólo le dejó una cicatriz en la oreja y el susto en el cuerpo, aunque lo disimuló bien y le alentó a bramar más.

La fauna que se había leído el «Libro de la Selva» pronto se dio cuenta de que ese elefante, pese a que se proclamaba paquidermo de cuernos temibles, en realidad era asiático. Más enclenque de colmillos, lo que igual explicaba su impostada bravuconería. El elefante que un día quiso ser trumpetista y volar como Dumbo, contó mentiras sin fin, engatusó lo indecible y pisoteó toda la hierba que no pudo comerse para ganar y reinar en un territorio que siempre consideró como propio, aunque no sabía muy bien si era selva, jungla, desierto o manglar, que de todo había. Le daba igual: los habitantes de la selva necesitaban un rey ¿Y quién mejor que él? ¿El elefante ungido por los dioses?

Una vez los pusieron frente a frente. Como dos púgiles antes de empezar a zurrarse, intercambiaron bravuconerías. Como cuando Alí y Frazier en el Madison Square Garden, el cara a cara, el golpe a golpe, fue televisado y los jueces sentenciaron que la burra ganó a los puntos al elefante, justo porque éste se mostró más pollino. Pero todo parecía igualado. La pollina, por más que se recorrió el territorio conquistable ofreciendo cookies y mazorcas de maíz, cosechó menos entusiasmo. Al contrario que el elefante, que repartió Americans pies por doquier, y los prometía greatest, si ganaba. Again. Pero hasta el último momento perduró la incertidumbre. El consorcio de encuestas Mowgly apuntaba a un empate técnico ¿Lograría el elefante calabaceado el premio oval? ¿Daría la sorpresa la burra de carcajada fácil y mandaría en la cascada blanca?

Trotaron y galoparon por todo el territorio. Barritando y rebuznando. A coces y a trumpazos. Pidiendo adhesiones cada vez más histéricos, cada vez más con más saña. Hasta que llegó la hora de la verdad un martes de noviembre, más largo que un día sin ketchup, en el que contaron las hamburguesas apiladas a sus pies por los habitantes de la selva. Como una ofrenda, como quien deposita flores a la virgen de los Desamparados que, por lo visto, era como se sentían, incluso ese muskcako con ojos de lemur, inventor de plátanos eléctricos, montado ya en la chepa del elefante. Eligió bien, porque fue el paquidermo quien obtuvo más carne picada.

Los barritos, resonaron; y los rebuznos, enmudecieron. Todo había terminado. Marcadas las huellas de ambos animales, protagonistas de la estampida, se hizo el silencio. El barro tras la contienda era negro. Una losa de fango alquitranado que aplastó un manto de insectos de toda condición. Expectadores anónimos del duelo. Tras la batalla, tras el recuento de hamburguesitas, una mancha de ácido fórmico y ketchup migraba y se expandía más allá de la frontera de las barras y estrellas. Nadie supo decir si olía más a incertidumbre o a desamparo.



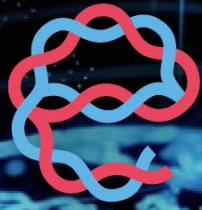
euroespes
health



Publicaciones Científicas

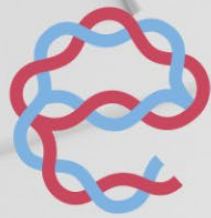
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative 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



eurospes health

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine
Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



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

+34 985 780 505

info@eurospes.com

eurospes.com

MYLOGY



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

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



www.euroespes.com
info@euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

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

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





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

Sta. Marta de Babío, 15165-Bergondo, A Coruña, España

Tel.: +34-981-780505

E-Mail: info@eurospes.com

www.eurospes.com



Euroespes Internacional

EuroEspes Health abre Delegación Médica y Comercial en Brasil



Instituto de Neuropsiquiatria
Genômica Cerebral

Av Giovani Gronchi 6.195 Sala 1905
Morumbi - São Paulo-Brasil

INGeC - Cnpj 22.139.608/0001-34.
Zip 05724-003.

Tel.: +551155115811

WhatsApp: +55 11 97697-8497

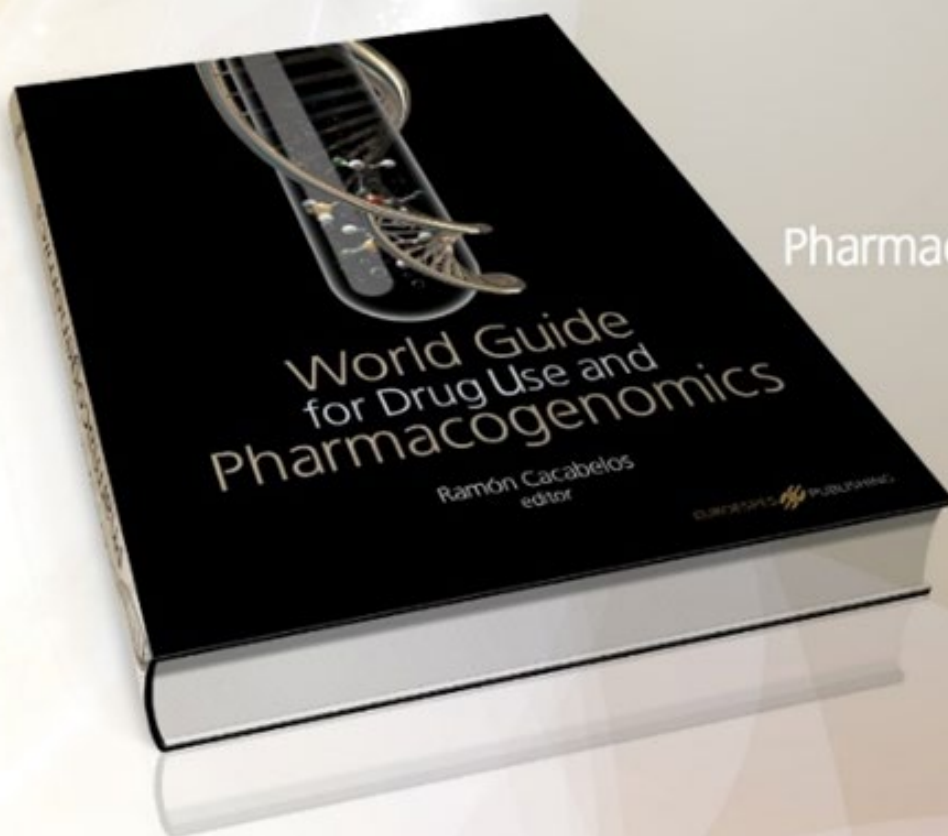
E-Mail: r.segre@euroespes.com



Director: Dr. Reinaldo Segre

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M. Sci. (Editor)
Professor of Genomic Medicine



Content

Drugs

(7,750 entries)

Brand Names

(31,750 entries)

Pharmacological Categories

(1,891 entries)

Genes and Aliases

(4,450 entries)

Diseases and

Medical Terms

(9,200 entries)

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

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

The top half of the cover features a dark blue background with several molecular models. On the left, a ball-and-stick model shows a chain of atoms. In the center and right, there are more complex molecular structures, some appearing as glowing blue spheres connected by lines, resembling a network or a protein structure. The overall aesthetic is scientific and high-tech.

Pharmacoepiggenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

“Todas las personas deben conocer su perfil farmacogenético para saber con certeza si los medicamentos que consumen son adecuados o no”.

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinograd Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

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

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com