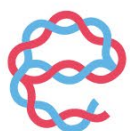




euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 42 - Septiembre 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 Septiembre

Proteína β -Amiloide y polvo cósmico en el universo Alzheimer

Brevialia

Crisis de la Universidad: El Reino Unido como ejemplo
Inteligencia Artificial Científica
La inteligencia artificial (IA) genera decisiones racistas encubiertas sobre las personas en función de su dialecto
Neuronas que responden a los alérgenos con tos o estornudo
Círculo cerebral que consolida la memoria de las preferencias alimentarias aprendidas socialmente
Componente predictivo del cerebro humano
Un retrato de los cambios cerebrales durante el embarazo
Síndrome de la Nariz Blanca
El tinte que hace a los ratones transparentes
Un hueso diminuto (Fabela Lateral) ayudó a los humanos a ponerse de pie
La movilidad generalizada a caballo surgió alrededor del 2200 a.C. en Eurasia
Inflación alimentaria y desnutrición infantil en países de ingresos bajos y medios
Cuestiones éticas en torno a modelos de embriones humanos
Diálogo Embrión-Placenta
La absorción de grasa está controlada por un circuito cerebro-intestinal
El misterio del Olor y las Narices Artificiales
La ruta del olor para volver a casa
Diversidad microbiana marina
La filogenómica y el surgimiento de las angiospermas
Los matemáticos descubren una nueva clase de forma
Los pulpos buscan ayuda para cazar

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

La Agencia Europea del Medicamento rechaza Lecanemab, el nuevo medicamento para el Alzheimer, aprobado por la FDA
APOE-4: Causa primaria de enfermedad de Alzheimer
Las comunidades celulares revelan trayectorias del envejecimiento cerebral y la enfermedad de Alzheimer
Dissección multirregional de células individuales de la enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

A vueltas con la patogenia de la enfermedad de Parkinson
Epidemiología de la enfermedad de Parkinson
Clasificación biológica de la enfermedad de Parkinson

Esclerosis Múltiple

Progresos en el abordaje global de la esclerosis múltiple
Revisión de aspectos prácticos en el manejo de Esclerosis Múltiple
Esclerosis múltiple y embarazo
Recomendaciones de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple: Directrices MENACTRIMS

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Avances en patología molecular, diagnóstico y tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica
Espectro clínico de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
Biomarcadores líquidos para la esclerosis lateral amiotrófica

Esquizofrenia

Relaciones genéticas entre la estructura cerebral y la esquizofrenia
Incidencia, prevalencia y carga mundial de esquizofrenia
Multimorbilidad y etiología de la esquizofrenia
Un programa concertado de neuronas y astrocitos se deteriora con el envejecimiento y en la esquizofrenia

Depresión

Expansión de la red de prominencia frontoestriatal en individuos con depresión
Cambios cerebrales en la depresión juvenil

Trastorno de Estrés Postraumático

Neuroimagen en adolescentes: trastorno de estrés postraumático y riesgo de trastornos por consumo de sustancias
Trastorno de estrés postraumático en la epilepsia

Trastornos del Sueño

Impacto de los trastornos del sueño y el sueño alterado en la salud cerebral

Trastornos de Adicción

La FDA rechaza el éxtasis como terapia: El futuro de los Psicodélicos
Perspectiva epigenética de adicción a drogas
Microglía en neuroinmunofarmacología y adicción a drogas

Trastornos Cerebrovasculares

Los inflammasomas que detectan el ADN causan accidentes cerebrovasculares ateroscleróticos recurrentes
Asociación entre enfermedad cerebrovascular y trastornos neurocognitivos perioperatorios

Migraña

Manejo y prevención de la migraña en el servicio de urgencias
Migraña vestibular

Epilepsia

Algunos avances en epilepsia
Epilepsia y psicosis

Cáncer

Leucemia infantil en pacientes con síndrome de Down
El ayuno aumenta el riesgo de cáncer intestinal
Los huesos del cráneo albergan células inmunitarias que están preparadas para atacar los tumores cerebrales
La remodelación del translatoma controla la dieta y su impacto en la tumorigénesis
La síntesis de glicosfingolípidos media la evasión inmunitaria en el cáncer inducido por KRAS
La sustancia neuronal P impulsa la metástasis a través de un eje extracelular ARN-TLR7
El panorama genómico de 2023 cánceres colorrectales
Firmas pronósticas del genoma y transcriptoma en cánceres colorrectales

Enfermedades Cardiovasculares

Las dietas yo-yo aceleran las enfermedades cardiovasculares al reprogramar el sistema inmunológico
Exceso de enfermedad cardiovascular en Asia
La hiperlipidemia intermitente temprana altera los macrófagos tisulares para alimentar la aterosclerosis
El tejido cardíaco humano envejece en el espacio

Enfermedades Metabólicas

Tratamiento de la Diabetes tipo 1 con células madre
Las neuronas del hambre que causan obesidad
Milagro y Negocio de los Fármacos Anti-Obesidad
La dieta rica en grasas aumenta la aterosclerosis mediante la reprogramación de los neutrófilos
PTER es una hidrolasa de N-acetilaurina que regula la alimentación y la obesidad
El neuropéptido Y protege de la obesidad al mantener la grasa termogénica

Enfermedades Infecciosas

Se identifican nuevos agentes patógenos de alto riesgo infeccioso en animales
Panorama epidemiológico de alta resolución de ~290 000 genomas del SARS-CoV-2 en Dinamarca
Seguridad cardiovascular de diferentes dosis de vacunación contra la COVID-19 entre 46 millones de adultos en Inglaterra
Factores de estilo de vida modificables y riesgo de secuelas multisistémicas, hospitalización y muerte post-COVID-19
Aumento de los brotes de enterovirus con el cambio climático
Trayectoria evolutiva y características del virus Mpox de la viruela del mono en 2023 basadas en una vigilancia genómica a gran escala en Shenzhen, China

Mpox: aplicar las lecciones de la COVID para controlar el brote de Mpox en África
Vigilancia global de la resistencia a los antimicrobianos en animales destinados al consumo humano mediante mapas de medicamentos prioritarios
Aumentan los casos de enfermedades transmitidas por mosquitos
Cerca de 40 millones de personas podrían morir de infecciones resistentes a los antibióticos de aquí a 2050

Genómica

Descifrando el impacto de la variación genómica sobre la función. Consorcio IGVF
Una visión amplia de la diversidad de la expresión genética humana
Inestabilidad del genoma embrionario tras la aparición del programa de sincronización de replicación del ADN
Los humanos han evolucionado para digerir el almidón con mayor facilidad desde la llegada de la agricultura
Las variantes *de novo* en el ARNpn RNU4-2 causan un síndrome de neurodesarrollo frecuente

Farmacogenómica

Unión del sustrato y mecanismo de inhibición del transportador de noradrenalina
Base molecular de la recaptación e inhibición del transportador de noradrenalina humano
Mecanismos de transporte e inhibición del transportador de noradrenalina humano

Epigenética

La serotonilación de histonas regula la tumorigénesis del ependimoma
Un ensayo aleatorizado por grupos de intervenciones de agua, saneamiento, lavado de manos y nutrición sobre el estrés y la programación epigenética
Estructura del complejo de intercambio de histonas y acetiltransferasa TIP60-C humano
La autenticación de dos factores sustenta la precisión de la vía del piRNA
La metilación del ADN controla la pluripotencialidad de los astrocitos en condiciones de salud y en la isquemia

Microbioma

Mecanismos de defensa de los microbios intestinales contra bacterias patógenas
El metabolismo de los carcinógenos de la microbiota intestinal causa tumores en tejidos distales

Miscelánea Médica

Riesgo de Agranulocitosis con Metamizol
Primer trasplante de ojo completo
El impuesto a la industria de refrescos del Reino Unido y las admisiones hospitalarias infantiles por asma en Inglaterra
Cuantificación del impacto causal de los factores de riesgo biológicos en los costes de la atención médica
Consumo de gabapentinoides en 65 países y regiones de 2008 a 2018
La terapia de afirmación de género reestructura el sistema inmunológico de los hombres trans
La señalización opioide endógena regula la proliferación de células ependimarias espinales después de una lesión medular
Terapia con células T diseñadas para lesiones del sistema nervioso central
Un eje de células T $\gamma\delta$ -IL-3 controla las respuestas alérgicas a través de neuronas sensoriales
Un desierto de genes asociado a enfermedades dirige la inflamación de los macrófagos a través de ETS2
Estado de los ensayos clínicos de las interfaces cerebro-computadora implantables

Aging

Envejecimiento cerebral
Infertilidad por envejecimiento reproductivo
Por qué algunas mujeres entran en la menopausia de forma temprana y cómo esto podría afectar a su riesgo de cáncer
Trastornos circadianos y riesgo de fragilidad en adultos mayores
La Metformina retrasa el envejecimiento en monos
Los relojes cerebrales capturan la diversidad y las disparidades en el envejecimiento y la demencia en poblaciones geográficamente diversas

Seminario

Seminarios de Epigenética – 1: Epigenética del Envejecimiento. *Ramón Cacabelos*

Voces

Tránsito. *Miguel Nieto*

Cosmonauta circunstancial. *Miguel Nieto*

El precio de los garbanzos. *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



eurospes
health



Editorial

Proteína β -Amiloide y polvo cósmico en el universo Alzheimer

Hay dos personajes contemporáneos de finales del siglo XIX y comienzos del XX que hicieron grandes aportaciones al conocimiento del sistema nervioso. Se trata de **Arnold Pick** y **Alois Alzheimer**. Arnold Pick nació el 10 de julio de 1851 en Vysoké Mýto, Bohemia (actual República Checa) y falleció el 22 de julio de 1924 en Praga, Checoslovaquia. Alois Alzheimer nació el 14 de junio de 1864 en Kaufbeuren, Alemania, y falleció el 19 de diciembre de 1915 en Breslau, Alemania (actual Wrocław, Polonia). Un dato curioso: Aunque ambos científicos hicieron descubrimientos fundamentales en el campo de las neurodegeneraciones, sus vidas fueron relativamente cortas. Alzheimer, en particular, falleció a una edad relativamente temprana, a los 51 años, dejando un legado invaluable en la medicina. Alois Alzheimer fue un neuropsiquiatra alemán cuya investigación revolucionó la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas. Es reconocido principalmente por haber descrito por primera vez la enfermedad que lleva su nombre: la enfermedad de Alzheimer. A principios del siglo XX, mientras trabajaba en un hospital psiquiátrico, Alzheimer se encontró con una paciente de 51 años, Auguste Deter, que presentaba una serie de síntomas inusuales: pérdida de memoria, desorientación y cambios en su personalidad. Intrigado por el caso, Alzheimer realizó una exhaustiva investigación, tanto clínica como post-mortem, de Deter. Sus hallazgos fueron sorprendentes: En el cerebro de Deter, Alzheimer observó la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, características patológicas que nunca antes se habían descrito. Estas estructuras anormales se encuentran en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer y están asociadas con la muerte de las células nerviosas.

En 1906, Alzheimer presentó sus hallazgos en la XXXVII Conferencia de Psiquiatría del Sudoeste Alemán, en un artículo titulado *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde* (Sobre una enfermedad específica de la corteza cerebral). En este trabajo, describió por primera vez el caso de Auguste Deter y las características neuropatológicas que había observado. En esta obra seminal, Alzheimer no solo describió los síntomas clínicos de la enfermedad, sino que también estableció una conexión entre estos síntomas y los cambios patológicos observados en el cerebro. Este trabajo sentó las bases para futuras investigaciones en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. Aunque en su tiempo el trabajo de Alzheimer no recibió la atención que merecía, hoy en día es considerado uno de los pioneros en el campo de la neurociencia. La enfermedad de Alzheimer, que lleva su nombre, es una de las formas más comunes de demencia y afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo. Sus características principales son la pérdida progresiva de la memoria, la disfasia, la dispraxia, los cambios de personalidad y carácter y el declive funcional psicomotriz. Las características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer son los depósitos de proteína β -amiloide en las placas seniles extracelulares, los ovillos neurofibrilares intracelulares, la pérdida gradual de neuronas y la desarborización dendrítica y la astrogliosis.

Arnold Pick, un neuropatólogo checo, es recordado por su contribución a la neurología. A finales del siglo XIX, Pick hizo un descubrimiento que marcaría un antes y un después en la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas: la enfermedad de Pick. A diferencia de Alzheimer, quien describió una enfermedad más generalizada, Pick se centró en un tipo de demencia más focalizada. A través de sus estudios post-mortem de pacientes con demencia, Pick observó cambios degenerativos específicos en ciertas áreas del cerebro, principalmente en los lóbulos frontales y temporales. Estas áreas están asociadas con funciones cognitivas superiores como el lenguaje, la personalidad y el comportamiento. Pick publicó por primera vez sus hallazgos en 1892 en un artículo titulado *Über die Beziehungen der senilen Veränderungen des Gehirns zur Psychopathologie* (Sobre las relaciones de los cambios seniles del cerebro con la psicopatología). En este trabajo, describió las características clínicas y patológicas de un grupo de pacientes con demencia que presentaban un cuadro clínico distinto al de la enfermedad de Alzheimer. Las características clínicas de la enfermedad de Pick incluyen cambios de personalidad, dificultades del lenguaje y pérdida de juicio. Entre las características patológicas destacan la atrofia frontal y temporal, los cuerpos de Pick, inclusiones proteicas intraneuronales. La enfermedad de Pick es menos común que la enfermedad de Alzheimer, pero sigue siendo una causa importante de demencia. A pesar de los avances en la investigación, aún

no existe una cura para la enfermedad de Pick, y el tratamiento se enfoca en controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos 100 años, se han publicado 217 790 artículos sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) y solo se han aprobado ocho fármacos para su tratamiento, siete en Occidente (aprobados por la FDA) (Tacrina, introducida en 1945 como un agente anticolinesterásico eficaz y aprobada para el tratamiento de la EA en 1993; Donepezilo, 1996; Rivastigmina, 2000; Galantamina, 2001; Memantina, 2003; Aducanumab, 2021; Lecanemab, 2023) y uno (Huperzina A, 1994) en China. Estos fármacos pertenecen a tres categorías farmacológicas diferentes: inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACEI) (Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina), antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (con actividad antiexcitotóxica relacionada con el glutamato) (Memantina) y anticuerpos monoclonales antiamiloides (Aducanumab, Lecanemab). La tacrina se retiró del mercado en 2013 debido a su hepatotoxicidad. Se espera que un nuevo anticuerpo monoclonal (Donanemab) se introduzca en el mercado en 2024. Pasaron 20 años entre la introducción de la memantina y la aprobación de Aducanumab.

Aproximadamente el 60% de los pacientes con demencia toman más de 10 medicamentos al día. El gasto farmacéutico en la enfermedad de Alzheimer representa entre el 15 y el 30% de los costes directos asociados con la enfermedad. En 2020, la Asociación de Alzheimer estimó que los costes totales de atención médica para el Alzheimer y otras demencias en los EE. UU. fueron de \$ 305 mil millones, con \$ 51 mil millones atribuidos a costes farmacéuticos directos. El costo total de la demencia en Europa se estimó en 250 mil millones de euros en 2018, con aproximadamente 10-15 mil millones de euros atribuidos a gastos farmacéuticos. El gasto farmacéutico en la enfermedad de Alzheimer en Japón se estimó en alrededor de \$ 1.5 mil millones anuales. Según un informe de investigación de mercado, el mercado mundial de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer se valoró en aproximadamente \$ 6.7 mil millones en 2020, con contribuciones significativas de los EE. UU., la UE y Japón. Esta situación requiere un replanteamiento de los objetivos. Los medicamentos actuales se centran en dos componentes patogénicos de la enfermedad: (i) los inhibidores de la acetilcolinesterasa tienen como objetivo aumentar la neurotransmisión colinérgica basándose en la suposición de un déficit colinérgico responsable del deterioro de la memoria presente en la EA; (ii) y los anticuerpos monoclonales representan una modalidad de inmunoterapia para limpiar los depósitos de proteína β -amiloides ($A\beta$) presentes en las placas seniles que inundan los cerebros de los pacientes con EA. En ambos casos, el abordaje de la enfermedad es parcial. La patogénesis de la EA es mucho más compleja.

Los diversos factores de riesgo que configuran cascadas patogénicas convergentes, con reflejo fenotípico en la EA, incluyen: (i) factores genéticos: se han identificado más de un centenar de genes defectuosos asociados a la EA en el genoma humano; el 60% de los pacientes con EA son portadores de más de 10 variantes patogénicas; y la carga genética anticipa la edad de riesgo, acelera el curso de la enfermedad y condiciona la respuesta al tratamiento farmacológico; (ii) factores epigenéticos: multitud de cambios en el epigenoma (metilación del ADN, aberraciones en la cromatina e histonas, disfunción del ARN no codificante) contribuyen a alterar la expresión de genes que pueden conducir a una neurodegeneración cerebral prematura; (iii) componente cerebrovascular: más del 80% de las demencias en personas mayores de 70 años presentan una clara afectación cerebrovascular, confiriendo a la demencia el carácter de una entidad clínica mixta; (iv) amiloidopatía: la EA es una amiloidopatía cerebral con expresión fenotípica de depósitos extracelulares de $A\beta$ en placas seniles que se acumulan a lo largo de la enfermedad; (v) tauopatía: la EA muestra un componente tauopático representado por ovillos neurofibrilares intraneuronales (NFT), resultantes de la hiperfosforilación de la proteína Tau; (vi) neuroinflamación relacionada con neurogliopatía; (vii) disfunción glinfática: patologías de la EA coexistentes con enfermedad cerebral de vasos pequeños que, asociadas con la disfunción glinfática, contribuyen a la neurodegeneración y al deterioro cognitivo; (viii) mitocondriopatía: alteraciones en la función mitocondrial alteran el metabolismo energético de las neuronas; (ix) estrés oxidativo: la génesis de especies reactivas de oxígeno (ROS), con formación de radicales libres y peroxidación lipídica, induce reacciones oxidativas que dañan las neuronas; (x) alteraciones lipídicas y disrupción de los llamados "lipid rafts": cambios en la estructura y composición

de las membranas neuronales se convierten en puntos necróticos que alteran la función de los receptores de membrana y la comunicación interneuronal; (xi) disfunción neurotrófica: fallo en los sistemas de reparación del daño neuronal debido a un déficit de factores neurotróficos; y (xii) déficits de neurotransmisión: la pérdida neuronal, el daño axonal y la desarborización dendrítica reducen la comunicación interneuronal debido al fallo de varios sistemas de neurotransmisión (acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina, histamina, glutamato, GABA, neuropéptidos).

La inversión anual total estimada en el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer en los EE. UU. es de aproximadamente 5950 millones de dólares. Esto incluye contribuciones sustanciales de fondos federales (fondos del NIH: 3100 millones de dólares), inversiones de la industria (2800 millones de dólares) y organizaciones sin fines de lucro (50 millones de dólares), lo que refleja los importantes recursos dedicados a abordar este desafío crítico de salud pública. Esto representa aproximadamente el 12% del gasto farmacéutico en atención clínica. La inversión anual total estimada en el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer en cuatro países europeos representativos es la siguiente: Alemania, 260 millones de euros; Francia, 190 millones de euros; Suecia, 95 millones de euros; y Reino Unido, 268 millones de euros. Según las consultas a bases de datos de PubMed, Web of Science y Scopus, de los 190 000 artículos publicados sobre la EA desde el año 2000, más de 60 000 proceden de centros de investigación de Estados Unidos, 15 000 de China, 10 000 del Reino Unido, 9000 de Alemania, 8000 de Francia y 3000 de la India. Del total de artículos publicados en todo el mundo sobre la EA, aproximadamente entre el 20 y el 25% informan de resultados relacionados con la investigación preclínica de fármacos en modelos de EA o de resultados de ensayos clínicos de fármacos en desarrollo o ya aprobados por la FDA.

Los fármacos y bioproductos estudiados durante las dos últimas décadas en modelos de EA *in vitro* e *in vivo* se pueden clasificar convencionalmente en al menos 10 categorías. Entre el 25 y el 30% de todos los productos estudiados son compuestos derivados de fuentes naturales con actividad pleiotrópica; entre el 20 y el 25% son agentes antiamiloides con cierta capacidad para eliminar los depósitos de A β que se acumulan extracelularmente en las placas neuríticas/seniles; entre el 15 y el 20% de los productos descritos actúan como potenciadores de neurotransmisores; entre el 12 y el 15% son fármacos nuevos diseñados para actuar sobre nuevos objetivos; entre el 10 y el 15% son fármacos de uso común a los que se les ha buscado algunos posibles efectos positivos en la EA; entre el 6 y el 8% son fármacos antitau destinados a prevenir la hiperfosforilación de la proteína tau y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares; entre el 3 y el 5% son fármacos multiobjetivo con efecto potencial sobre varias vías patogénicas de la EA; y el 5-8% restante de fármacos estudiados aglutina una miscelánea de productos diversos, como antiinflamatorios (1-2%), nuevos agentes para terapia con células madre (1.85%), péptidos con potencial actividad neuroprotectora (1.5%), productos nanotecnológicos con cierto efecto terapéutico o adyuvantes para facilitar la penetración intracerebral de otros fármacos (1.45%), y algunos otros productos (1%) de menor relevancia. A pesar de su dudosa eficacia, durante la última década la gran mayoría de los nuevos agentes químicos reportados fueron potenciadores de neurotransmisores, de los cuales 70-80% fueron fármacos colinérgicos, 15% agentes glutamatérgicos, 8% reguladores del sistema serotoninérgico, 5% productos potenciadores de la neurotransmisión dopaminérgica, 3% agentes reguladores de receptores histaminérgicos, 1% moduladores GABAérgicos y 1% reguladores del mecanismo adrenérgico.

Ante el fracaso de las limitadas formas actuales de intervención terapéutica, una vieja escuela de pensamiento sugiere pasar de la monoterapia a la politerapia y/o desarrollar nuevos tratamientos con fármacos multidiana que actúen sobre diferentes dianas implicadas en la patogénesis de la EA. Aunque ésta sigue siendo una forma parcial de abordar la enfermedad, puede representar un ligero avance en la búsqueda de mejores soluciones terapéuticas hasta que se descubran de forma incontrovertible las causas primarias de la enfermedad.

Durante la última década, se han probado más de 10 000 nuevos compuestos con potencial de acción sobre algún componente patogénico de la EA, así como más de 1000 fármacos con potencial función multidiana; sin embargo, desafortunadamente, ninguno de estos productos ha demostrado el nivel de eficacia adecuado para merecer entrar en la fase clínica.

Los fármacos multidiana (multi-target)(MT) para la EA tienen como objetivo abordar la naturaleza compleja y multifactorial de la enfermedad actuando sobre múltiples vías patológicas. Este enfoque tiene el potencial de ofrecer beneficios más integrales en comparación con las terapias de un solo objetivo, que pueden ser limitadas en su eficacia debido a la intrincada patología de la EA.

Mientras la ciencia debate en una dirección, políticos, industria farmacéutica y lobbies de poder han presionado a la FDA para que se aprueben de forma acelerada -incurriendo en los mismos errores que con las vacunas anti-COVID- los dos anticuerpos monoclonales de moda contra el Alzheimer, asumiendo erráticamente que la causa principal del Alzheimer son los depósitos de proteína β -amiloide, cuando en realidad las placas seniles que acumulan amiloide son la consecuencia fenotípica de la enfermedad y no su causa primaria. La EA es la muerte prematura de las neuronas. En condiciones normales, las neuronas están dotadas genómicamente para vivir más de 100 años, por longevidad de especie; pero en el Alzheimer, las neuronas empiezan a morir cuando el cerebro deja de madurar alrededor de los 30 años de edad; y después de décadas de muerte neuronal progresiva, la enfermedad da síntomas en la vida adulta o en la vejez, en función de los defectos genómicos de cada paciente. Parece obvio, ante esta evidencia lógica, que lo correcto sería atajar la causa que provoca la muerte de las neuronas muchos años antes de que las neuronas mueran masivamente y se formen, en paralelo a la muerte neuronal, las placas seniles cargadas de amiloide. La obcecación por el amiloide es más política que científica y, en todo caso, es una estrategia anticuada. Por otra parte, los anticuerpos monoclonales aprobados para combatir el amiloide, aparte de ineficaces son económicamente inasumibles.

El coste del tratamiento con Aducanumab y Lecanemab, los primeros fármacos modificadores de la enfermedad de Alzheimer, es un tema complejo y en constante evolución. Los factores que influyen en el coste, aparte del gasto directo en I+D, dependen de: (i) País: Los sistemas de salud de cada país tienen diferentes estructuras de precios y mecanismos de reembolso, lo que afecta significativamente el coste final para el paciente. (ii) Seguro médico: La cobertura del seguro médico, ya sea público o privado, determina la porción del coste que debe asumir el paciente. (iii) Fase de la enfermedad: El estadio de la enfermedad al iniciar el tratamiento puede influir en la dosis y duración del tratamiento, afectando así el coste total. (iv) Administración del fármaco: El método de administración (infusión intravenosa) y la frecuencia de las dosis también influyen en los costes. (v) Costes adicionales: Además del fármaco en sí, hay que considerar costes asociados como visitas médicas, pruebas de laboratorio y otros servicios sanitarios relacionados.

Aducanumab fue aprobado por la FDA en 2021, pero su aprobación fue muy controvertida debido a dudas sobre su eficacia. Inicialmente, el coste anual estimado era de alrededor de 56 000 dólares estadounidenses. Sin embargo, debido a las bajas ventas y la controversia, el fabricante redujo considerablemente el precio.

Lecanemab, aunque aún no está aprobado en todos los países, ha mostrado resultados más prometedores en ensayos clínicos. Su coste se espera que sea similar al del Aducanumab, aunque el precio final aún no se ha establecido definitivamente.

El alto coste de estos fármacos plantea serias dudas sobre el acceso de los pacientes, especialmente en países con sistemas de salud menos desarrollados.

Los gobiernos y las aseguradoras están debatiendo intensamente sobre si deben reembolsar estos fármacos, dados sus altos costes y las incertidumbres sobre su eficacia a largo plazo. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia a largo plazo de estos fármacos y desarrollar tratamientos más asequibles y efectivos; pero, en cualquier caso, la limpieza de β -amiloide en los cerebros de los pacientes con Alzheimer no puede convertirse en un elemento más de discriminación ni en un privilegio al que solo pueden optar los ricos.

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

Catedrático de Medicina Genómica



Brevialia

Crisis de la Universidad: El Reino Unido como ejemplo

Las universidades no son sólo empresas, sino una inversión en las generaciones futuras. Muchas universidades del Reino Unido están en crisis financiera, pero el gobierno las está dejando en la ruina, tratando la educación superior como una industria del sector privado y la investigación como una inversión pública. Esta situación no es diferente en otros muchos países.

Según un personaje de la novela de Ernest Hemingway de 1926 *Fiesta*, hay dos etapas para entrar en quiebra: primero gradual y luego repentina. Muchas universidades del Reino Unido se están acercando al paso dos, como informa *Nature* en un artículo de Careers. La alta inflación y las tarifas estudiantiles congeladas han creado una tormenta financiera perfecta. Para agregar a eso, en enero, el gobierno del Reino Unido prohibió a la mayoría de los estudiantes internacionales traer a sus dependientes al país. Esto está alimentando aún más la percepción existente de que la nación se está volviendo menos acogedora, lo que resulta en una marcada caída en el número de estudiantes que contribuyen a equilibrar las cuentas.

Todo esto ayuda a explicar por qué hay una crisis: el estado no paga directamente a las universidades en Inglaterra, Irlanda del Norte y Gales para enseñar a los estudiantes, como sucede en otros lugares. En cambio, las universidades dependen en gran medida de las tasas de matrícula para obtener ingresos, y los estudiantes son esencialmente sus clientes que pagan, como si las universidades fueran empresas con fines de lucro. Cualquier gobierno dejaría que las empresas fracasaran si no obtienen beneficios. El gobierno laborista del primer ministro Keir Starmer, que lleva once semanas en el poder, no parece dispuesto a ver a las universidades de forma diferente a las empresas.

Para ser claros, no todas las universidades del Reino Unido sufren por igual. Las más antiguas y de renombre mundial, como las 24 universidades miembros del Grupo Russell de investigación intensiva, corren comparativamente menos riesgo, porque tienen suficiente longevidad y reputación para asegurar el crédito y atraer a estudiantes del extranjero, que pagan tasas más altas que los estudiantes nacionales.

Un “grupo intermedio exprimido” de instituciones más nuevas es menos afortunado. Dependen más de los estudiantes nacionales, cuyas tasas de matrícula están actualmente limitadas a 9250 libras esterlinas (12 300 dólares estadounidenses) al año en Inglaterra y Gales y 4750 libras esterlinas en Irlanda del Norte (los estudiantes escoceses no pagan para asistir a universidades en Escocia). Muchas de estas instituciones también han tomado préstamos cuantiosos para financiar edificios que las hagan más atractivas para los estudiantes y para mantenerse a la par con sus competidores más famosos.

Según la Oficina de Estudiantes, el regulador de las universidades inglesas, se espera que unas 108 instituciones que otorgan títulos en Inglaterra estén en déficit para finales de este año. Muchos de los que trabajan en la educación superior dicen que pronto, muy pronto, una de estas universidades se volverá insolvente. En muchos casos, el coste de educar a un estudiante universitario del Reino Unido es mayor que la cantidad que el estudiante paga a la universidad.

Una quiebra sería un desastre. Las universidades que corren mayor riesgo se encuentran entre los empleadores más grandes de sus pueblos y ciudades, y es más probable que eduquen a estudiantes que serán los primeros en sus familias en recibir educación superior, en comparación con las universidades del Grupo Russell.

Hasta ahora, el mensaje del gobierno parece ser que las universidades están solas. Los líderes de la educación superior deben comportarse como dueños de empresas y afrontar las consecuencias del mercado si fracasan.

El pensamiento del Partido Laborista no pasa una prueba importante. Las universidades organizan gran parte de la investigación del país, que está sujeta a acuerdos financieros diferentes a los de la enseñanza. En 2021, los contribuyentes del Reino Unido aportaron 12 800 millones de libras (17 000 millones de dólares) en financiación a investigadores, principalmente en universidades. Ese subsidio se debe en parte a la comprensión de que la innovación y las tecnologías que emanan de las universidades impulsan a la sociedad hacia adelante e impulsan el crecimiento económico. Un informe encargado por *Universities UK*, el organismo paraguas con sede en Londres para las universidades del Reino Unido, concluyó que cada libra de inversión pública genera 14 libras de beneficio económico (véase go.nature.com/3xztcrf). Tiene poco sentido tratar la investigación académica como una

inversión pública, pero la educación superior como una industria del sector privado. Si las universidades no pueden formar a quienes serán los científicos del futuro, su producción investigadora se verá gravemente disminuida.

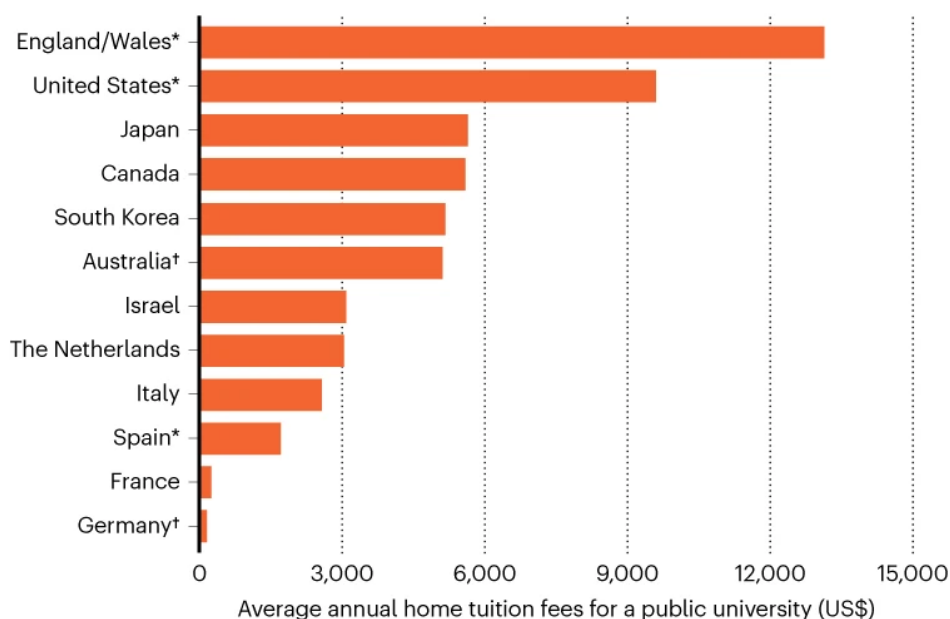
Otros países demuestran que no tiene por qué ser así. Muchos gobiernos europeos invierten miles de millones de dólares en financiación de la educación superior y de la investigación. Los estudiantes pagan una pequeña cuota, o una matrícula muy subvencionada, para cubrir los costes de un título. En muchos países también hay becas gubernamentales. China, que tiene el sector de educación superior más grande del mundo, con más de la mitad de sus graduados de secundaria matriculados en la educación terciaria, funciona con un modelo similar. Incluso en Estados Unidos, las universidades públicas reciben cierta financiación directa de sus gobiernos estatales, además de cobrar tasas de matrícula.

El gobierno del Reino Unido se enfrenta a una montaña de problemas: las cárceles están desbordadas, el Servicio Nacional de Salud está en serios problemas y la economía apenas crece. Algunos dicen que los ciudadanos del Reino Unido no esperan que se utilice dinero público para salvar a un supermercado o una marca de ropa en dificultades, así que ¿por qué un gobierno debería rescatar a una universidad en dificultades? Una alternativa que se está discutiendo es permitir que las universidades aumenten las tasas estudiantiles, a cambio de que acepten limitar el número de estudiantes internacionales. Eso podría ser lo peor de ambos mundos: confirmaría que el Reino Unido es menos acogedor para las personas de otros países, y las generaciones posteriores de estudiantes locales serían castigadas con tasas cada vez mayores.

Las universidades son lugares importantes para invertir en los jóvenes; son un espacio, a menudo lejos de casa, donde durante unos años, la próxima generación aprende independencia y autonomía. Las universidades -a través de la investigación, la innovación y su papel como empleadores- también son necesarias para el crecimiento económico, que el Partido Laborista se ha comprometido a impulsar. Pero el éxito en el mercado no puede ser la única medida si el Reino Unido ha de lograr sus ambiciones de crecimiento. El futuro también debe incluir inversiones públicas estables y a largo plazo en las universidades.

A LEAGUE OF ITS OWN

UK home undergraduate students pay some of the highest fees in the world to attend a public university.



Data are for the academic year 2022–23 or calendar year 2022. Exceptions: *Academic year 2021–22; †Calendar year 2021.

©nature

Editorial. *Nature* 633, 739 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03109-7>

Inteligencia Artificial Científica

¿Se podría automatizar por completo la ciencia? Un equipo de investigadores de aprendizaje automático ha intentado hacerlo posible. «AI Scientist», creado por un equipo de la empresa Sakana AI, con sede en Tokio, y en laboratorios de Canadá y el Reino Unido, puede realizar el ciclo completo de investigación, desde escanear la literatura sobre un tema y formular hipótesis hasta probar soluciones y escribir un artículo. AI Scientist incluso hace parte del trabajo de los revisores y evalúa sus propios resultados.

AI Scientist se suma a una serie de esfuerzos para automatizar partes del proceso científico utilizando agentes de inteligencia artificial (IA). «Hasta donde yo sé, nadie ha hecho todavía toda la comunidad científica, todo en un solo sistema», dice el cocreador de AI Scientist, Cong Lu, un investigador de aprendizaje automático de la Universidad de Columbia Británica en Vancouver, Canadá. Los resultados se publicaron en el servidor de preimpresión de arXiv el mes pasado.

“Es impresionante que hayan hecho esto de principio a fin”, dice Jevin West, un científico social computacional de la Universidad de Washington en Seattle. “Y creo que deberíamos estar jugando con estas ideas, porque podría haber potencial para ayudar a la ciencia”.

El resultado no ha sido revolucionario hasta ahora, y el sistema solo puede realizar investigaciones en el campo del aprendizaje automático. En particular, a AI Scientist le falta lo que la mayoría de los científicos considerarían una parte crucial de la ciencia: la capacidad de hacer trabajo de laboratorio. “Todavía hay mucho trabajo por hacer desde la IA que formula una hipótesis hasta la implementación de eso en un científico robot”, dice Gerbrand Ceder, un científico de materiales en el Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley en California. Aun así, Ceder agrega, “si miras hacia el futuro, no tengo ninguna duda de que es hacia donde irá gran parte de la ciencia”.

AI Scientist se basa en un modelo de lenguaje grande (LLM). Utiliza un algoritmo de aprendizaje automático para buscar en la literatura trabajos similares. El equipo utilizó entonces la computación evolutiva, una técnica inspirada en las mutaciones y la selección natural en la evolución darwiniana. Aplica pequeños cambios aleatorios a un algoritmo y selecciona los que mejoran la eficiencia del modelo. Para ello, AI Scientist lleva a cabo sus propios “experimentos” ejecutando los algoritmos y midiendo su rendimiento. Al final, produce un artículo y lo evalúa en una especie de revisión automatizada. Después de “aumentar la literatura” de esta manera, el algoritmo puede comenzar el ciclo nuevamente, basándose en sus propios resultados.

Los autores admiten que los artículos que produjo AI Scientist contenían solo desarrollos incrementales. Algunas otras personas fueron mordaces en sus comentarios en las redes sociales. West dice que los autores adoptaron una visión reduccionista de cómo los investigadores aprenden sobre el estado actual de su campo. Gran parte de lo que los académicos saben proviene de asistir a conferencias o charlar con colegas en la cafetería, por ejemplo, en lugar de revisar la literatura. “La ciencia es más que una pila de artículos”, dice West. “Puedes tener una conversación de cinco minutos que será mejor que un estudio de cinco horas de la literatura”.

El colega de West en Washington, Shahan Memon, está de acuerdo, pero tanto West como Memon elogian a los autores por haber hecho que su código y resultados sean completamente abiertos. Esto les ha permitido analizar los resultados de AI Scientist. Han descubierto, por ejemplo, que tiene un “sesgo de popularidad”, que favorece los artículos con un alto número de citas. Memon y West dicen que también están estudiando cómo medir si las elecciones de AI Scientist fueron las más relevantes.

AI Scientist, por supuesto, no es el primer intento de automatizar partes del trabajo de un investigador. El sueño de automatizar los descubrimientos científicos es tan antiguo como la propia IA: se remonta a la década de 1950, afirma Tom Hope, informático del Instituto Allen de IA, con sede en Jerusalén. Hace casi una década, por ejemplo, el «estadístico automático» era capaz de analizar conjuntos de datos y redactar artículos. Ceder y sus colegas incluso han automatizado algunos trabajos de laboratorio: el «químico robot» que dieron a conocer el año pasado puede sintetizar nuevos materiales y experimentar con ellos.

Hope dice que los LLM actuales “no son capaces de formular nuevas y útiles direcciones científicas más allá de las combinaciones superficiales básicas de palabras de moda”. Aun así, Ceder dice que,

incluso si la IA no podrá hacer la parte más creativa del trabajo en un futuro próximo, aún podría automatizar los aspectos repetitivos de la investigación.

El trabajo de DeepMind, con sede en Londres, de Google, por ejemplo, ha demostrado el poder de usar LLM con técnicas de IA “simbólica” para resolver problemas matemáticos. Construye reglas lógicas en un sistema en lugar de depender simplemente de que aprenda de patrones estadísticos en los datos. Pero la iteración actual es solo un comienzo. “Realmente creemos que este es el GPT-1 de la ciencia de la IA”, dice, refiriéndose a un LLM temprano creado por OpenAI en San Francisco, California.

Los resultados alimentan un debate que está en la cima de las preocupaciones de muchos investigadores en estos días, dice West. “Todos mis colegas en diferentes ciencias están tratando de averiguar dónde encaja la IA en lo que hacemos. Nos obliga a pensar qué es la ciencia en el siglo XXI: qué podría ser, qué es, qué no es”.

Davide Castelvecchi. Nature 633, 266 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02842-3>.

Lu, C. et al. Preimpresión en arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2408.06292> (2024).

La inteligencia artificial (IA) genera decisiones racistas encubiertas sobre las personas en función de su dialecto

Cientos de millones de personas interactúan ahora con modelos lingüísticos, con usos que van desde la ayuda con la escritura hasta la información para decisiones de contratación. Sin embargo, se sabe que estos modelos lingüísticos perpetúan prejuicios raciales sistemáticos, lo que hace que sus juicios sean sesgados de manera problemática sobre grupos como los afroamericanos. Aunque la investigación anterior se ha centrado en el racismo manifiesto en los modelos lingüísticos, los científicos sociales han argumentado que el racismo con un carácter más sutil se ha desarrollado con el tiempo, particularmente en los Estados Unidos después del movimiento por los derechos civiles. Se desconoce si este racismo encubierto se manifiesta en los modelos lingüísticos. **Valentin Hofmann, Pratyusha Ria Kalluri, Dan Jurafsky y Sharese King** demuestran que los modelos lingüísticos encarnan el racismo encubierto en forma de prejuicio dialectal, y exhiben estereotipos raciolingüísticos sobre los hablantes de inglés afroamericano (AAE) que son más negativos que cualquier estereotipo humano sobre los afroamericanos jamás registrado experimentalmente. Por el contrario, los estereotipos manifiestos de los modelos lingüísticos sobre los afroamericanos son más positivos. El prejuicio dialectal tiene el potencial de tener consecuencias perjudiciales: los modelos lingüísticos tienen más probabilidades de sugerir que a los hablantes de AAE se les asignen trabajos menos prestigiosos, se les condene por delitos y se les condene a muerte. Por último, los autores señalan que las prácticas actuales para aliviar el sesgo racial en los modelos lingüísticos, como la alineación de las preferencias humanas, exacerban la discrepancia entre los estereotipos encubiertos y manifiestos, al ocultar superficialmente el racismo que los modelos lingüísticos mantienen en un nivel más profundo. Estos hallazgos tienen implicaciones de largo alcance para el uso justo y seguro de la tecnología lingüística.

Hofmann, V., Kalluri, P.R., Jurafsky, D. et al. AI generates covertly racist decisions about people based on their dialect. Nature 633, 147–154 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07856-5>

Neuronas que responden a los alérgenos con tos o estornudo

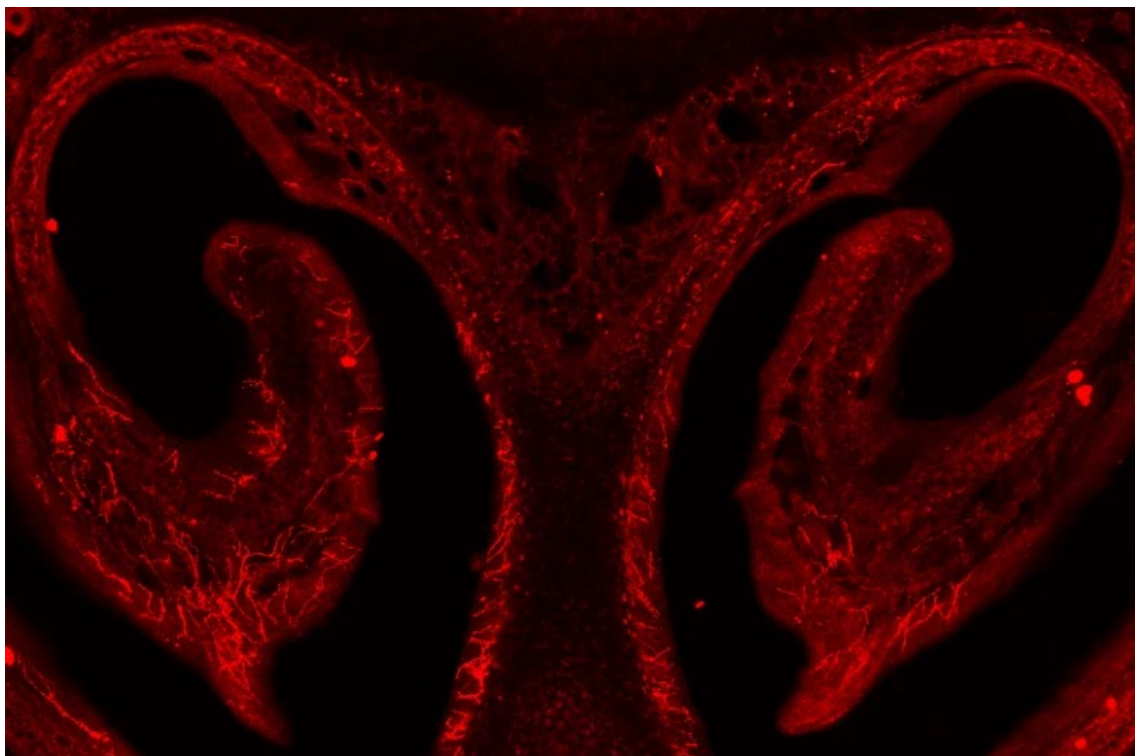
El cerebro responde a los estímulos alérgicos o infecciosos con reacciones de tos o estornudo. Las «neuronas del estornudo» que se activan por factores desencadenantes como el polen o una infección vírica envían una señal de «achú», mientras que las neuronas de la tos inducen una tos seca.

Los científicos han descubierto células nerviosas que provocan una respuesta y no otra: las «neuronas del estornudo» en los conductos nasales transmiten señales de estornudo al cerebro y neuronas separadas envían mensajes de tos, según un estudio realizado en ratones.

Los hallazgos podrían conducir a tratamientos nuevos y mejorados para afecciones como las alergias y la tos crónica. Se trata de una buena noticia, ya que estas afecciones pueden ser frustrantes y los efectos secundarios de los tratamientos actuales pueden ser increíblemente problemáticos, según el neumólogo **Matthew Drake** de la *Oregon Health & Science University* en Portland.

En trabajos anteriores se clasificaron las neuronas de las vías respiratorias de los ratones en función de los complejos proteínicos, llamados canales iónicos, que se encuentran en las superficies celulares. Para determinar qué neuronas de la nariz causan los estornudos, los investigadores expusieron a los ratones a varios compuestos, cada uno de los cuales se sabe que activa tipos específicos de canales iónicos. Dieron en el clavo cuando una sustancia llamada BAM 8-22 hizo que los ratones estornudaran. Se sabe que el compuesto activa un canal iónico llamado MrgprC11, lo que llevó a los investigadores a sospechar que las neuronas que transportan MrgprC11 causan los estornudos. De hecho, cuando los investigadores eliminaron MrgprC11 de las neuronas del estornudo sospechosas y luego les provocaron gripe a los ratones, se encontraron con ratones enfermos, pero sin estornudos. Incluso sin las neuronas del estornudo, los ratones enfermos siguieron teniendo reacciones similares a la tos ante la infección de gripe. Utilizando métodos similares a los que se centraron en las neuronas del estornudo, los investigadores rastrearon la respuesta de la tos a un conjunto de neuronas en la tráquea que expresan una sustancia química de señalización llamada somatostatina.

Qin Liu y sus colegas quieren averiguar qué sucede después de que las neuronas del estornudo y la tos se activan y envían señales al cerebro. Cree que es probable que sus señales viajen al centro de control de la respiración del cerebro, donde alteran los patrones respiratorios para producir una tos o un estornudo. El próximo gran desafío es determinar si existen conjuntos similares de neuronas en los seres humanos. Las pruebas preliminares sugieren que sí. La mayoría de las respuestas a la información sensorial son desencadenadas por numerosas categorías de neuronas, y es probable que estornudar y toser sean similares. La tos puede ser tan persistente que hace que las personas se desmayen, y, sin embargo, los médicos no tienen buenas opciones para tratar la tos. Los opiáceos como la codeína son los medicamentos disponibles más eficaces, pero pueden provocar una gran somnolencia y son adictivos.



Las neuronas del estornudo (rojas) recubren el conducto nasal de un ratón. Crédito: H. Jiang et al./Cell.

Sidik S. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02858-9>

Jiang, H. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.009> (2024).

Circuito cerebral que consolida la memoria de las preferencias alimentarias aprendidas socialmente

Se desconoce cómo una experiencia da lugar a una memoria a largo plazo. Se ha demostrado que un circuito que involucra al núcleo posteromedial de la amígdala cortical en el cerebro consolida los recuerdos de las preferencias alimentarias transmitidas socialmente en ratones mediante un mecanismo de transcripción genética sin contribuir a la adquisición, el almacenamiento o la recuperación de la memoria.

Se cree que la memoria a largo plazo implica al menos cinco procesos: adquisición de la memoria, consolidación, almacenamiento, recuperación y reconsolidación. En una forma de memoria a largo plazo conocida como transmisión social de la preferencia alimentaria (STFP), los ratones que huelen un olor a comida en un compañero social aprenden a preferir la comida con ese olor a otras. Esta preferencia dura meses. La formación de la memoria STFP involucra tanto el olor de la comida como las señales sociales. Muchos circuitos cerebrales están implicados en la formación de la memoria STFP, incluidos los circuitos que involucran al hipocampo, el núcleo olfativo accesorio (AON) y la corteza orbitofrontal. Sin embargo, las funciones de estos circuitos en la formación de la memoria STFP, y específicamente en la consolidación de la memoria, no están claras. Los autores de un interesante estudio se preguntaron cómo la percepción simultánea del olor y la interacción social durante un solo episodio de entrenamiento STFP se integran y consolidan para producir una memoria a largo plazo.

Al etiquetar las células neuronales que están activas durante el entrenamiento STFP, observaron que las neuronas en el núcleo posteromedial de la amígdala cortical (COApm), que es una región enigmática en la base del cerebro, se activan selectivamente durante la formación de la memoria STFP a largo plazo, pero no solo por experiencias olfativas o interacciones sociales. Aplicaron un enfoque multidisciplinario para examinar la actividad de los circuitos neuronales en el COApm, el bulbo olfatorio, el AON, la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal y el hipocampo ventral. La consolidación de la memoria requiere la síntesis de proteínas en el COApm, pero la composición celular de esta región no ha sido caracterizada. Por lo tanto, perfilaron la expresión génica en el COApm para examinar la arquitectura celular de la región y determinar si la consolidación de la memoria STFP está asociada con una firma de expresión génica específica.

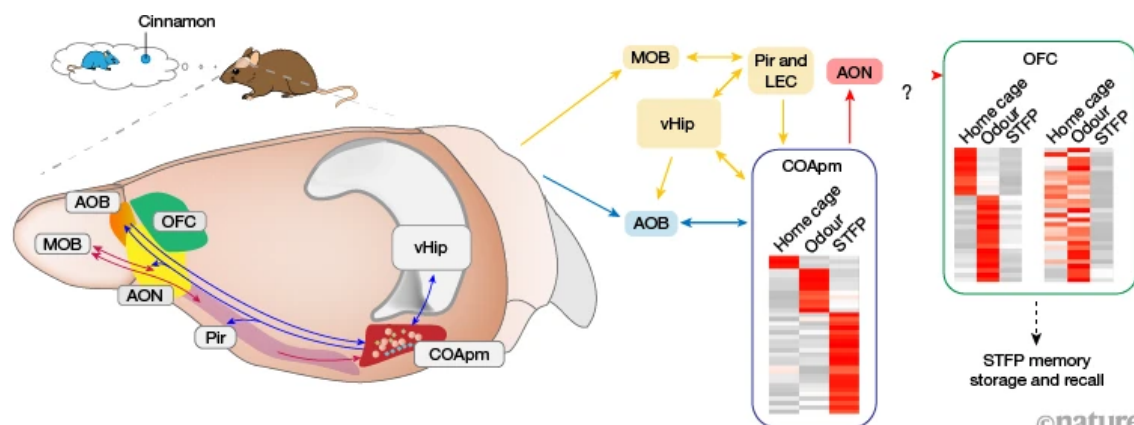
Encontraron que la formación de la memoria STFP está mediada por la transferencia paralela de información social desde el bulbo olfatorio accesorio directamente al COApm, y de información olfativa desde el bulbo olfatorio principal al COApm indirectamente a través de otras regiones cerebrales. El COApm procesa estas entradas combinadas a través de un mecanismo que involucra la transcripción génica. Sorprendentemente, el COApm fue necesario solo en la primera semana después del entrenamiento STFP, después de la cual las señales de consolidación procesadas computacionalmente fueron probablemente transferidas por el AON a otras regiones corticales para su almacenamiento. La consolidación de la memoria STFP se caracteriza por una firma de expresión génica específica en el COApm que incluye aumentos prominentes en la expresión de proteínas involucradas en la comunicación sináptica entre neuronas. Los cambios en la expresión génica del COApm requirieron una combinación de interacción social y entradas olfativas, lo que indica que esta región tiene un papel fundamental en la consolidación de la memoria STFP.

Estos resultados revelan que el COApm es crucial para la consolidación, pero no para la adquisición, almacenamiento o recuperación, de la memoria STFP a largo plazo. Ninguna otra región cerebral fue selectivamente necesaria para la consolidación de la memoria. Por lo tanto, el estudio demuestra que la consolidación de la memoria a largo plazo es distinta de esos otros procesos, pero sin embargo requiere cambios en la expresión génica. Además, los resultados indican que los circuitos neuronales basados en el COApm tienen un papel esencial en la integración de las entradas olfativas y sociales en un resultado conductual. Finalmente, identificaron firmas de expresión génica que

reflejan un programa transcripcional que probablemente impulsa la consolidación de la memoria a largo plazo. El mecanismo de almacenamiento de la memoria posterior (aún desconocido) probablemente involucra programas transcripcionales separados. Sin embargo, este estudio se limitó a un solo tipo de memoria a largo plazo (a saber, STFP). Además, la naturaleza precisa de los cálculos realizados por el COApm aún está por determinar. Los circuitos que transmiten información olfativa desde el bulbo olfatorio al COApm, y que calculan señales de consolidación a sitios de almacenamiento de memoria más allá del AON, también quedan por caracterizar.

Estos experimentos plantean preguntas clave, en particular sobre los circuitos neuronales que procesan y almacenan aún más la memoria STFP consolidada por COApm, y los roles funcionales de los cambios observados en la expresión genética. Comprender los mecanismos de la memoria sigue siendo un gran desafío.

Las conclusiones clave de los autores sobre la memoria en el paradigma de preferencia alimentaria transmitido socialmente están respaldadas por múltiples experimentos diferentes, bien controlados y de última generación que silencian cada uno de los elementos del circuito de una manera específica para la proyección. Además, el estudio incluye una caracterización transcriptómica y conectómica novedosa y exhaustiva del área de la amígdala cortical.



Un circuito cerebral para consolidar la memoria de preferencia alimentaria transmitida socialmente. Cuando un ratón se encuentra con otro ratón que ha comido un alimento con un olor particular (como la canela), utiliza entradas olfativas (olor) y sociales para formar una memoria de preferencia alimentaria para ese olor. El núcleo posteromedial de la amígdala cortical (COApm) integra entradas olfativas sociales directas del bulbo olfatorio accesorio (AOB) con entradas olfativas sensoriales indirectas del bulbo olfatorio principal (MOB) a través de la corteza piriforme (Pir), la corteza entorinal lateral (LEC) y el hipocampo ventral (vHip). El COApm consolida la información integrada antes de transferirla a otras áreas corticales, incluida la corteza orbitofrontal (OFC), a través del núcleo olfatorio accesorio (AON). A la izquierda, circuitos cerebrales involucrados en la transmisión social de la preferencia alimentaria (STFP). A la derecha, flujo de información durante la consolidación de recuerdos STFP. El COApm, pero no el OFC, mostró cambios específicos en la expresión genética (rojo) provocados por el entrenamiento STFP pero no por el olor o la exposición a la jaula en sí. El mapa cerebral se basa en las coordenadas de referencia del Mapa de referencia del cerebro del ratón Allen, Instituto Allen para la ciencia del cerebro (<http://atlas.brain-map.org>). Crédito: Liu, Z. et al./Nature (CC BY 4.0)

Liu, Z. et al. *The cortical amygdala consolidates a socially passed long-term memory*. *Nature* 632, 366–374 (2024).

Componente predictivo del cerebro humano

Nuestro cerebro reconoce constantemente patrones en la vida cotidiana, incluso sin que seamos conscientes de ello. Los investigadores han identificado neuronas en regiones cerebrales clave que combinan información sobre lo que ocurre y cuándo, lo que permite al cerebro detectar patrones en los acontecimientos a medida que se desarrollan. Los hallazgos sugieren que el cerebro puede aprender a predecir acontecimientos futuros basándose en los patrones que aprende.

Extraer la estructura temporal subyacente de la experiencia es un aspecto fundamental del aprendizaje y la memoria que nos permite predecir lo que es probable que suceda a continuación. El conocimiento actual sobre los fundamentos neuronales de este proceso cognitivo en los seres humanos proviene de la investigación de neuroimagen funcional. Como estos métodos carecen de acceso directo al nivel neuronal, sigue sin saberse cómo las neuronas del cerebro humano calculan este proceso. **Pawel Tacikowski, Güldamla Kalender, Davide Ciliberti & Itzhak Fried** registraron neuronas individuales de pacientes a los que se les implantaron electrodos intracraneales por razones clínicas y demostraron que las neuronas hipocampales y entorrinales humanas modifican gradualmente su actividad para codificar la estructura temporal de una secuencia compleja de presentación de imágenes. Esta representación se formó rápidamente, sin proporcionar instrucciones específicas a los participantes, y persistió cuando la experiencia prescrita ya no estaba presente. Además, la estructura recuperada de la actividad de la población de neuronas hipocampales y entorrinales se parecía mucho al gráfico estructural que define la secuencia, pero al mismo tiempo también reflejaba la probabilidad de estímulos futuros. El aprendizaje del gráfico de secuencias se relacionó con la reproducción espontánea y comprimida en el tiempo de la actividad de neuronas individuales correspondiente a trayectorias gráficas experimentadas previamente. Estos hallazgos demuestran que las neuronas del hipocampo y la corteza entorinal integran la información de “qué” y “cuándo” para extraer representaciones duraderas y predictivas de la estructura temporal de la experiencia humana.

Tacikowski, P., Kalender, G., Ciliberti, D. et al. Human hippocampal and entorhinal neurons encode the temporal structure of experience. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07973-1>

Un retrato de los cambios cerebrales durante el embarazo

Un estudio muestra 26 resonancias magnéticas del cerebro de una mujer durante su primer embarazo para registrar con un detalle sin precedentes cómo cambió su cerebro. La mujer de 38 años, que concibió mediante FIV, proporcionó exploraciones y muestras de sangre desde antes de la concepción hasta dos años después del nacimiento de su hijo. Los datos muestran una disminución generalizada de la materia gris y un aumento temporal de la materia blanca hacia el final del segundo trimestre, ambos vinculados a cambios hormonales.

La investigación duró ocho años e incluyó a docenas de participantes. Los resultados, publicados en 2016, fueron reveladores. Entre dos y tres meses después del parto, varias regiones de la corteza cerebral eran, en promedio, un 2% más pequeñas que antes de la concepción. Y la mayoría de ellas seguían siendo más pequeñas dos años después. Aunque la contracción podría evocar la idea de un déficit, el equipo demostró que el grado de reducción cortical predecía la fuerza del apego de una madre a su bebé, y propuso que el embarazo prepara al cerebro para la paternidad.

Estos estudios y otros ponen de relieve un acontecimiento vital transformador que la neurociencia ha descuidado durante mucho tiempo: uno que experimentan alrededor de 140 millones de mujeres al año. “Se presta mucha atención al embarazo, pero sobre todo en términos del cuerpo y de cómo lograr que el embarazo sea un éxito”, afirma **Liisa Galea**, neurocientífica de la Universidad de Toronto (Canadá). Solo el 0.5% de los estudios de neuroimagen humana publicados han analizado factores de salud específicos de las mujeres.

Sin embargo, la idea estereotipada del “cerebro del embarazo” está muy extendida en muchas sociedades. Las encuestas muestran que entre el 50 y el 80% de las personas que han pasado por el embarazo y el parto informan de déficits de memoria, “niebla mental” u otros problemas cognitivos. “La gente realmente quiere saber qué está pasando en su cerebro y en su mente”, dice **Winnie Orchard**, neurocientífica de la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut.

El embarazo y sus oleadas hormonales alteran enormemente la fisiología. Prácticamente todos los sistemas del cuerpo son secuestrados para permitir que el feto crezca. En los animales, se ha demostrado que estas hormonas transforman el cerebro y el comportamiento. Las ratas hembra vírgenes, por ejemplo, suelen ignorar a las crías de rata o las matan. Pero inyectar a los animales hormonas que imitan el embarazo hace que se comporten como madres, acicalando y protegiendo a sus crías.

Estudiar el efecto biológico del embarazo es considerablemente más complejo en las personas. Los cambios de conducta en los seres humanos son mucho menos marcados y los trastornos fisiológicos del embarazo coinciden con importantes cambios psicosociales y ambientales. Los ejemplos de cambios en la biología que son independientes del embarazo provienen de los nuevos padres, que también experimentan cambios hormonales y alteraciones cerebrales que coinciden parcialmente con los observados en las madres. Estos cambios son mayores cuanto más cuidados brindan.

El primer estudio de **Hoekzema y Carmona** comparó a madres gestantes con nuevos padres, y Carmona a principios de este año comparó a madres gestantes y no gestantes en parejas de lesbianas. Aunque se producen cambios sutiles en el cerebro de las madres no gestantes, estos cambios son insignificantes en comparación con los que se observan en las embarazadas.

La regla parece ser que cualquier región cerebral que cambia de tamaño durante el embarazo se encoge. Numerosas estructuras cerebrales se ven afectadas, incluido el cuerpo estriado ventral, que participa en el procesamiento de la recompensa, y el hipotálamo, que es fundamental para controlar las conductas instintivas. El hipocampo, una estructura esencial para la memoria, también se encoge transitoriamente durante la gestación. Pero los impactos son mayores en la corteza cerebral, en particular, dice Hoekzema, en las áreas que integran información de otras regiones del cerebro, "donde más nos diferenciamos de otros animales".

En su artículo de 2016, Hoekzema y Carmona demostraron que los cambios observados poco después del nacimiento afectaban principalmente a un circuito llamado red neuronal por defecto. Esta red, dice Hoekzema, "está involucrada en procesos sociales como la teoría de la mente y la empatía; en pensar y comprender a los demás y a uno mismo".

El grupo de Carmona refinó este resultado tomando imágenes por resonancia magnética de mujeres durante el embarazo, así como antes y después. (En el pasado, los comités de revisión ética se han mostrado cautelosos a la hora de sancionar imágenes clínicamente innecesarias). Los datos del segundo y tercer trimestre revelaron que toda la corteza cerebral se encoge casi un 5% durante el embarazo. Después del nacimiento, la mayoría de los cambios se revierten rápidamente y por completo, excepto en la red neuronal por defecto. Allí, dice Carmona, "la recuperación es diferente y potencialmente no alcanza los niveles previos al embarazo". Estas alteraciones probablemente estén impulsadas por las hormonas. Hoekzema y Carmona han observado independientemente que la magnitud de los cambios neuroanatómicos se correlaciona con los niveles de estrógeno y hormonas relacionadas.

Junto con las adaptaciones directamente relacionadas con el cuidado del bebé, existen preguntas sobre cómo el embarazo influye en la cognición de manera más general. En 2023, cuando Orchard revisó este tema, se encontró con una mezcla de estudios aislados. Los déficits de memoria se observan constantemente durante el tercer trimestre. Estos pueden estar relacionados con disminuciones en el volumen del hipocampo, pero rara vez son clínicamente significativos o perjudiciales para la vida diaria, dice Orchard. Los datos posparto son mucho menos concluyentes. La idea del "cerebro del embarazo" no queda clara. El sesgo de confirmación puede llevar a algunas personas a pensar que su función cerebral es peor de lo que es en realidad cuando tienen un momento de olvido, pero las madres primerizas suelen estar sometidas a cargas cognitivas considerables y realizan muchas tareas mentales nuevas sin problemas. Orchard ha descubierto que un año después

de dar a luz, las madres que informaron subjetivamente de déficits cognitivos no mostraron diferencias en los análisis de laboratorio en comparación con las que no eran madres.

Un problema que definitivamente se aplica al período del embarazo y la paternidad temprana es el mayor riesgo de problemas de salud mental. En todo el mundo, la depresión posparto afecta al 17% de las madres primerizas, y las tasas más altas se dan en los países de ingresos bajos y medios. La psicosis y el trastorno obsesivo-compulsivo también se dan con frecuencias elevadas, aunque su prevalencia absoluta es muy baja. Una vez más, las hormonas son una de las posibles culpables. Es bien sabido que la progesterona cae precipitadamente al nacer, pero recién el año pasado se aprobó en Estados Unidos el primer tratamiento oral para la depresión posparto, la zuranolona. La zuranolona imita a un pariente de la progesterona y actúa sobre los receptores del cerebro para ayudar a regular el estado de ánimo.

Liam Drew. *Nature* 632, 22-24 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02447-w>.

Síndrome de la Nariz Blanca

En 2006, los murciélagos de Nueva Inglaterra comenzaron a morir en masa a causa de una misteriosa e incurable enfermedad fúngica llamada síndrome de la nariz blanca. Durante la década siguiente, sus poblaciones se desplomaron y los seres humanos que vivían cerca sufrieron las consecuencias. Con menos depredadores alrededor, la cantidad de insectos aumentó, lo que llevó a los agricultores a rociar aproximadamente un 31% más de pesticidas, según informan **Eyal G. Frank y colegas** de la universidad de Chicago, Illinois, del *Center for Economic Policy Research*, de París, y del *National Bureau of Economic Research*, en Cambridge, Massachussets. Al mismo tiempo, la mortalidad infantil en los condados aumentó un 8%. Los autores vinculan esas muertes con el aumento en el uso de insecticidas, que se sabe que son peligrosos, especialmente para los fetos y los bebés. El estudio es la prueba más convincente hasta la fecha que vincula los impactos económicos y de salud con las dramáticas pérdidas de una especie silvestre.

Es bueno tener murciélagos cerca de una granja. Proporcionan un control gratuito de plagas, y algunas especies consumen el 40% de su peso corporal cada noche en insectos. El valor de este servicio se ha estimado entre 4000 y 53 000 millones de dólares al año. Por lo tanto, es lógico suponer que los agricultores podrían compensar la pérdida de murciélagos rociando más insecticidas, dice **Winifred Frick**, científica jefa de *Bat Conservation International*. Sin embargo, presentar un argumento sólido para esa suposición no es fácil. Eyal Frank, economista de la Universidad de Chicago, se dio cuenta de que la disminución de las poblaciones de murciélagos debido al síndrome de la nariz blanca presentaba una especie de experimento natural. Debido a que la enfermedad apareció de repente y se propagó rápidamente, Frank pudo comparar los resultados en los condados donde las poblaciones de murciélagos se desplomaron con los de los condados similares que aún no se habían visto afectados. Frank descubrió que, durante el primer año después de que una zona fuera afectada por la enfermedad, los agricultores tendían a rociar un kilogramo adicional de insecticida por kilómetro cuadrado. Después de 5 años, rociaban 2 kilogramos más que antes, un aumento del 31% en promedio. Al mismo tiempo, las tasas de fungicidas y herbicidas no aumentaron, lo que sugiere que la necesidad de un control más intensivo de los insectos impulsó el cambio de insecticida. Frank también analizó la mortalidad infantil en todos los condados. En los lugares donde las poblaciones de murciélagos habían disminuido, las muertes por accidentes u homicidios se mantuvieron iguales. Pero otras muertes, como las causadas por enfermedades o defectos de nacimiento, aumentaron un 8%. En los condados con poblaciones saludables de murciélagos, las cifras no cambiaron en un sentido u otro.

Varias líneas de evidencia vinculan los pesticidas y otros agroquímicos con los riesgos para la salud humana. Aunque los reguladores gubernamentales evalúan los peligros potenciales de estos compuestos antes de aprobarlos (y establecen pautas de seguridad para su uso), los trabajadores

agrícolas y los transeúntes aún pueden verse expuestos cuando estos compuestos se alejan de una granja o terminan en las aguas subterráneas. Los estudios epidemiológicos han vinculado ciertos compuestos a problemas de desarrollo en bebés y niños, por ejemplo. Los insecticidas, que a menudo son neurotóxicos, suelen ser motivo de especial preocupación.

El aumento de las muertes es enorme. La conexión es plausible y preocupante. Un estudio anterior encontró un aumento de la mortalidad infantil de magnitud similar debido al empeoramiento de la contaminación del aire. Pero un hecho desconcertante sobre el nuevo estudio es que otros aspectos de la salud infantil, como el peso al nacer, no se correlacionaron con la disminución de los murciélagos. Sin embargo, otros factores de confusión podrían haber contribuido al aumento de la mortalidad. Hay señales de que algunas poblaciones de murciélagos están comenzando a recuperarse, pero podría llevar décadas volver a su abundancia anterior. Mientras tanto, el hongo que causa el síndrome de la nariz blanca sigue propagándose por el oeste de Estados Unidos, incluida California, una importante región agrícola.

Stokstad E. doi: [10.1126/science.zu56w28](https://doi.org/10.1126/science.zu56w28).

Frank EG et al. *The economic impacts of ecosystem disruptions: Costs from substituting biological pest control*. Science 2024; Vol 385, Issue 6713. DOI: [10.1126/science.adg0344](https://doi.org/10.1126/science.adg0344).

El tinte que hace a los ratones transparentes

La obtención de imágenes ópticas de tejidos biológicos se ve obstaculizada por la dispersión y, en menor medida, la absorción de la luz, que limita la profundidad de penetración. **Zihao Ou y colegas** del Departamento de Ciencia e Ingeniería de Materiales, y del Instituto de Neurociencias Wu Tsai, de la Universidad de Stanford, en California, abordaron este problema mediante un enfoque que, a primera vista, puede parecer contraintuitivo: la introducción de moléculas altamente absorbentes. Los autores demuestran que la adición de moléculas de colorante comunes que absorben en las regiones ultravioleta y azul cercanas mejora la transparencia óptica en longitudes de onda más largas cercanas. En esencia, al provocar una absorción nítida en la región azul, el índice de refracción en la parte roja del espectro aumenta sin aumentar la absorción. La adición de tartrazina pudo hacer que la piel de un roedor vivo fuera temporalmente transparente.

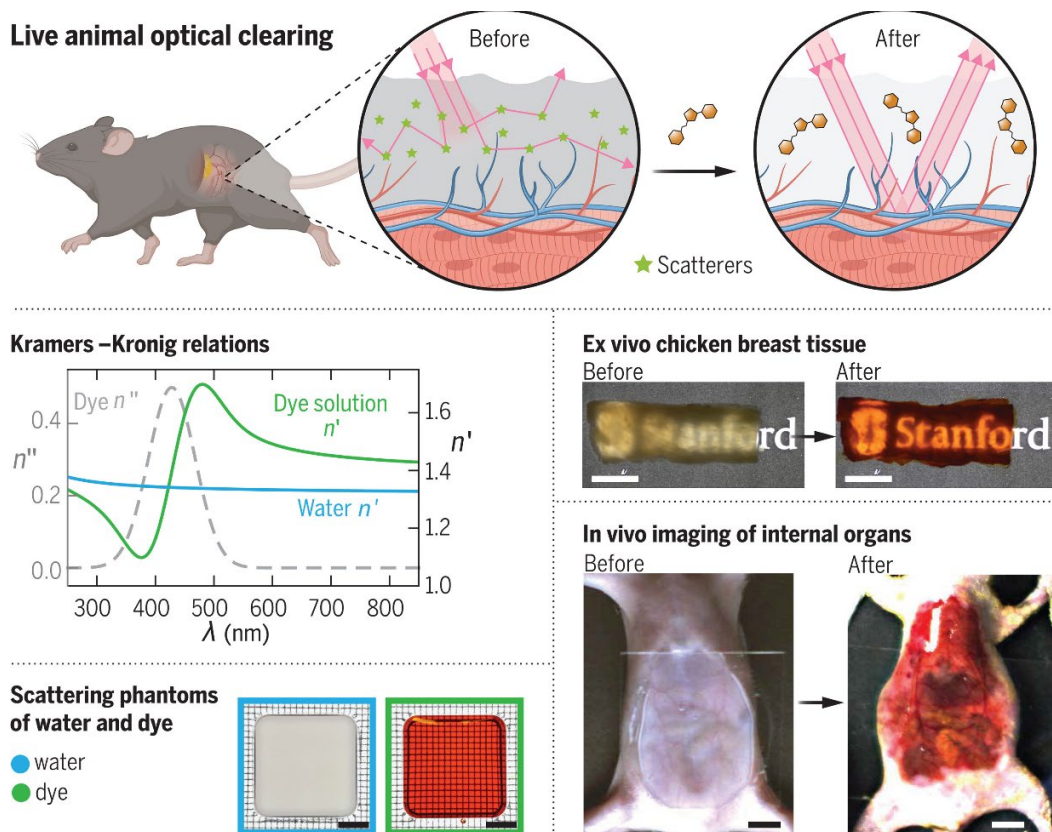
Un desafío al intentar obtener imágenes de materia biológica es que su estructura compleja provoca opacidad debido a la dispersión de luz no deseada. Esta dispersión resulta de los desajustes del índice de refracción entre los componentes de los tejidos biológicos, lo que limita la profundidad de penetración de las imágenes ópticas. El deseo de ver dentro del tejido biológico y descubrir los procesos fundamentales de la vida ha estimulado una amplia investigación sobre métodos de obtención de imágenes ópticas de tejidos profundos, como la microscopía de dos fotones, la obtención de imágenes por fluorescencia en el infrarrojo cercano II y la limpieza óptica de tejidos. Sin embargo, estos métodos carecen de la suficiente profundidad de penetración y resolución o no son adecuados para animales vivos. Por lo tanto, la capacidad de lograr transparencia óptica en animales vivos promete transformar muchas técnicas de obtención de imágenes ópticas.

Los autores plantean la hipótesis de que las moléculas con una fuerte absorción pueden lograr transparencia óptica en tejidos biológicos vivos. Al aplicar el modelo del oscilador de Lorentz para las propiedades dieléctricas de los componentes tisulares y las moléculas absorbentes, predijeron que las moléculas de colorante con resonancias de absorción agudas en el espectro ultravioleta cercano (300 a 400 nm) y la región azul del espectro visible (400 a 500 nm) son efectivas para aumentar la parte real del índice de refracción del medio acuoso en longitudes de onda más largas cuando se disuelven en agua, lo que concuerda con las relaciones de Kramers-Kronig. Como resultado, los colorantes solubles en agua pueden reducir eficazmente el contraste de IR entre el agua y los lípidos, lo que conduce a la transparencia óptica de los tejidos biológicos vivos.

Siguiendo esta teoría, descubrieron que una solución acuosa de un colorante alimentario común aprobado por la FDA, la tartrazina, tiene el efecto de hacer que la piel, los músculos y los tejidos conectivos sean reversiblemente transparentes en roedores vivos. Realizaron experimentos tanto en

hidrogeles de dispersión que imitan los tejidos como en tejidos biológicos *ex vivo*. Estas pruebas confirmaron el mecanismo subyacente a las observaciones y mostraron la resolución espacial alcanzable hasta el nivel micrométrico a través de milímetros de medio de dispersión una vez que se logra la transparencia. Al usar moléculas de colorante absorbente, pudieron transformar el abdomen típicamente opaco de un ratón vivo en un medio transparente. Este "abdomen transparente" permite la visualización directa de neuronas entéricas marcadas con proteínas fluorescentes, capturando sus movimientos que reflejan la motilidad intestinal subyacente en ratones vivos. Esto permitió generar mapas que evolucionan en el tiempo y que representan la motilidad intestinal del ratón y la diversidad de patrones de movimiento. Para demostrar la generalización de este enfoque, también aplicaron soluciones de tinte por vía tópica en el cuero cabelludo de un ratón para visualizar los vasos sanguíneos cerebrales y en la extremidad posterior del ratón para obtener imágenes microscópicas de alta resolución de los sarcómeros musculares.

En general, mostraron la observación contraintuitiva de que las moléculas de fuerte absorción pueden lograr transparencia óptica en animales vivos. El modelo del oscilador de Lorentz, que subyace a esta observación inusual, predice que las moléculas con bajas frecuencias de resonancia (longitudes de onda de absorción largas), picos de absorción agudos y electrones deslocalizados ricos son candidatos más eficaces para aumentar el índice de refracción del medio acuoso que los agentes de limpieza óptica convencionales. Este enfoque también presenta oportunidades para visualizar la estructura, la actividad y las funciones de los tejidos y órganos profundos sin la necesidad de extirpación quirúrgica o reemplazo de tejidos superpuestos con ventanas transparentes. Este método aún tiene algunas limitaciones, incluida una dispersión reducida pero no eliminada debido al desafío de hacer coincidir los índices de refracción en tejidos heterogéneos y la profundidad de penetración alcanzable dependiendo de la difusión de las moléculas absorbentes.



Transparencia óptica en ratones vivos con moléculas de colorante absorbentes.

Las moléculas con una fuerte absorción disueltas en agua pueden modificar el índice de refracción del medio acuoso a través de las relaciones de Kramers-Kronig para que coincida con el de los lípidos. Este enfoque puede hacer que varias muestras sean transparentes, incluidos los fantasmas de dispersión, el tejido de pechuga de pollo y el cuerpo de un ratón vivo para visualizar una amplia gama de estructuras y actividades profundas.

Zihao Ou et al. *Achieving optical transparency in live animals with absorbing molecules*. *Science*, Vol 385, Issue 6713. DOI: [10.1126/science.adm6869](https://doi.org/10.1126/science.adm6869).

Un hueso diminuto (Fabela Lateral) ayudó a los humanos a ponerse de pie

La fabela lateral, un hueso de la rodilla del tamaño de una semilla de sésamo, podría haber ayudado a los humanos a comenzar a caminar erguidos. Los investigadores sugieren que el hueso, que se encuentra en solo el 39% de las personas y está relacionado con la osteoartritis, evolucionó de manera diferente en los primeros humanos en comparación con otros primates. La vía distinta podría indicar un cambio evolutivo que ayudó a los antepasados de los humanos a dar sus primeros pasos sobre dos patas. **Nelly A. Fragoso Vargas** y **Michael A. Berthaume** refieren en un reciente artículo publicado en los *Proceedings* de la Royal Society que los sesamoideos son elementos esqueléticos de presencia variable que se encuentran en tendones y ligamentos cerca de las articulaciones. Se plantea la hipótesis de que la variabilidad en el tamaño, la ubicación y la presencia/ausencia de los sesamoideos permite la innovación esquelética, pero a menudo se ignoran los sesamoideos. Tres sesamoideos de la rodilla (la ciemela, la fabela medial y la fabela lateral) están presentes en los primates, pero sabemos poco sobre cómo evolucionaron, si son innovaciones esqueléticas o por qué están en gran medida ausentes en Hominoidea. Los análisis comparativos filogenéticos sugieren que la presencia/ausencia de sesamoideos está altamente estructurada filogenéticamente y contiene señales filogenéticas. Los modelos sugieren que es fácil obtener, pero difícil/imposible perder los sesamoideos de la rodilla y que las fabelas pueden tener vías de desarrollo/evolución similares que son distintas de las de la ciemela. La presencia/ausencia de sesamoideos no está correlacionada con el modo de locomoción, lo que sugiere que la función biomecánica de los sesamoideos puede requerir información más allá de la presencia de sesamoideos, como el tamaño y la ubicación. Las reconstrucciones del estado ancestral fueron en gran medida poco informativas, pero destacaron cómo las reconstrucciones que utilizan parsimonia pueden diferir de las que están informadas filogenéticamente. Curiosamente, puede haber dos formas de desarrollar fabelas, y los humanos las desarrollan de manera diferente a la mayoría de los demás primates. La hipótesis es que el “resurgimiento” de la fabela lateral en los humanos puede estar correlacionado con la evolución de una vía de desarrollo única, potencialmente correlacionada con la evolución de la locomoción bípeda con piernas rectas.

Nelly A. Fragoso Vargas y Michael A. Berthaume. Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences. Publicado: 11 de septiembre de 2024 <https://doi.org/10.1098/rspb.2024.0774>.

La movilidad generalizada a caballo surgió alrededor del 2200 a.C. en Eurasia

Los caballos revolucionaron la historia humana con su rápida movilidad. Sin embargo, la línea de tiempo entre su domesticación y su integración generalizada como medio de transporte sigue siendo controvertida. **Pablo Librado y colegas** reunieron una colección de 475 genomas de caballos antiguos para evaluar el período en el que estos animales fueron remodelados por primera vez por la acción humana en Eurasia. Descubrieron que el control reproductivo del linaje doméstico moderno surgió alrededor del 2200 a.C., a través del apareamiento entre parientes cercanos y tiempos generacionales más cortos. El control reproductivo surgió después de un grave cuello de botella de domesticación que comenzó no antes de aproximadamente el 2700 a.C., y coincidió con una expansión repentina a través de Eurasia que finalmente resultó en el reemplazo de casi todos los linajes locales de caballos. Esta expansión marcó el surgimiento de la movilidad generalizada basada en caballos en la historia humana, lo que refuta la narrativa comúnmente aceptada de grandes manadas de caballos que acompañaron la migración masiva de pueblos esteparios a través de Europa alrededor del 3000 a.C. y antes. También detectaron tiempos generacionales significativamente más cortos en Botai alrededor del 3500 a.C., un asentamiento de Asia central asociado con corrales y una economía de subsistencia centrada en los caballos. Esto respalda la cría local de caballos antes del surgimiento de los linajes domésticos modernos.

Librado, P., Tressières, G., Chauvey, L. et al. Widespread horse-based mobility arose around 2200 bce in Eurasia. Nature 631, 819–825 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07597-5>

Inflación alimentaria y desnutrición infantil en países de ingresos bajos y medios

El siglo XXI se ha caracterizado por una mayor volatilidad de los precios de los alimentos, con picos de precios globales en 2007-08, 2010-11 y nuevamente en 2021-22. Sin embargo, no se comprende bien el impacto de la inflación alimentaria en el riesgo de desnutrición infantil. **Derek Headey** y **Marie Ruel**, del Instituto Internacional de Investigación sobre Políticas Alimentarias (IFPRI), en Colombo, Sri Lanka, estudiaron los posibles impactos de la inflación alimentaria en el emaciamento y el retraso del crecimiento entre 1.27 millones de niños en edad preescolar de 44 países en desarrollo. En promedio, un aumento del 5 por ciento en el precio real de los alimentos aumenta el riesgo de emaciación en un 9 por ciento y el de emaciación severa en un 14 por ciento. Estos riesgos se aplican a los bebés pequeños, lo que sugiere una vía prenatal, así como a los niños mayores que generalmente experimentan un deterioro en la calidad de la dieta a raíz de la inflación alimentaria. Los niños varones y los niños de hogares pobres y rurales sin tierras se ven más afectados. La inflación de los precios de los alimentos durante el embarazo y el primer año después del nacimiento también aumenta el riesgo de retraso del crecimiento en los niños de 2 a 5 años de edad. Esta evidencia proporciona una sólida justificación para las intervenciones destinadas a prevenir la inflación de los precios de los alimentos y mitigar sus efectos en los niños vulnerables y sus madres.

Headey, D., Ruel, M. *Food inflation and child undernutrition in low and middle income countries*. *Nat Commun* 14, 5761 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41543-9>

Cuestiones éticas en torno a modelos de embriones humanos

Decenas de laboratorios en todo el mundo se esfuerzan por crear modelos de embriones humanos para estudiar el desarrollo, la fertilidad y las terapias. Están entrando en un territorio ético inexplorado.

Los conocimientos obtenidos a partir de modelos embrionarios podrían ayudar a explicar por qué aproximadamente un tercio de los embriones naturales no sobreviven a sus primeras semanas. Esto podría ayudar a abordar la infertilidad, mejorar la tasa de éxito de la fertilización *in vitro* e incluso prevenir enfermedades que surgen en las primeras etapas del desarrollo. Los modelos también podrían usarse para probar la seguridad de los medicamentos para los embriones. Pero a medida que los modelos se vuelven cada vez más complejos y alcanzan hitos simbólicos, como el primer latido del corazón, plantean cuestiones éticas complicadas. Los especialistas en ética, los reguladores y los especialistas legales se esfuerzan por seguir el ritmo de la investigación. Mientras tanto, el campo está repleto de energía. En febrero, los investigadores organizaron la primera reunión científica del mundo dedicada por completo a los modelos de embriones. Y varios científicos han creado empresas derivadas para utilizar los modelos para desarrollar moléculas terapéuticas, probar medicamentos y mejorar los tratamientos de fertilidad. Los modelos de embriones son "prácticamente el tema más candente en este momento", dice Insoo Hyun, consultor de bioética del *Broad Institute* del MIT y Harvard en Cambridge, Massachusetts.

El encuentro del óvulo y el espermatozoide desencadena un proceso de división y diferenciación celular rápido y coreografiado con precisión. En la primera semana, alrededor de 100 células forman un círculo hueco conocido como blastocisto. Este está formado por tres grupos distintos que finalmente crecen hasta convertirse en el embrión, el saco vitelino de soporte y la placenta. Luego, el embrión se implanta en el útero. A partir de las dos semanas aproximadamente, los embriones pasan por un proceso conocido como gastrulación, en el que las células se comprometen a convertirse en uno de los tres tipos de células y se organizan en capas. Estas capas se diferencian aún más en pulmones, intestinos, músculos y otros órganos, en un proceso conocido como organogénesis. "El embrión nunca es estático", dice Naomi Moris, bióloga del desarrollo del Instituto Francis Crick en

Londres. Los investigadores han intentado recrear este espectáculo épico en una placa. Estos esfuerzos, a menudo realizados en ratones y luego en humanos, generalmente han capturado instantáneas del proceso. En 2014, los investigadores convencieron a las células madre embrionarias humanas para que formaran tres anillos distintos: precursores de las células que forman el embrión y la placenta. Los modelos posteriores presentaban cavidades amnióticas y sacos vitelinos, y algunos eran tridimensionales. Para 2020, algunos investigadores habían recapitulado un aspecto de la gastrulación, en la que el embrión se alarga hasta formar una estructura similar a un tubo. Pero muchos de los primeros estudios no se considerarían modelos de un embrión completo según los estándares actuales.

Un hito importante se produjo en 2021, cuando el grupo de Wu y otro equipo publicaron modelos que se asemejan al blastocisto humano, que normalmente es la etapa en la que los embriones se transfieren al útero durante la fertilización *in vitro*. Estos modelos, llamados blastoides, contienen células que forman el embrión y las que lo sostendrán, llamadas células extraembrionarias, lo que los convierte en los primeros modelos "completos" o "integrados" del embrión humano. "No son perfectos", dice Marta Shahbazi, bióloga de células madre y desarrollo del Laboratorio de Biología Molecular MRC en Cambridge, Reino Unido. Pero "son bastante buenos".

Algunos grupos han intentado capturar incluso etapas más tempranas del desarrollo, utilizando células con la capacidad de convertirse en todos los tipos de células necesarios para el desarrollo embrionario. En 2022, Miguel Esteban, biólogo de células madre de la empresa de biotecnología BGI Cell en Shenzhen, China, y sus colegas desarrollaron un modelo que se asemeja al embrión de ocho células que normalmente se forma tres días después de la fertilización. Y en junio, Du Peng, un biólogo de células madre de la Universidad de Pekín, creó imitadores de blastómeros similares que finalmente forman blastoides sin necesidad de rociarlos con productos químicos.

Desde que aparecieron los primeros modelos de embriones, los especialistas en ética se han esforzado por abordar los dilemas que plantean. La Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre (ISSCR) elaboró unas directrices en 2021; muchos países están considerando sus propias directrices y legislación. Las normas de Australia son algunas de las más estrictas del mundo. En 2020, el bioquímico José Polo, que dirige un equipo con sede en la Universidad de Monash en Melbourne y la Universidad de Adelaida, informó al organismo regulador australiano que supervisa la investigación con embriones, el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica, que había desarrollado blastoides y se le pidió que suspendiera el trabajo. El regulador quería evaluar si los blastoides cumplían los criterios para ser considerados un embrión según las leyes actuales, que definen a los embriones como entidades biológicas con el potencial de desarrollarse hasta una etapa, aproximadamente a las dos semanas, en la que aparece una estructura llamada línea primitiva y la entidad avanza hacia tener un plan corporal. Unos cinco meses después, la respuesta llegó: lo hicieron, dijo la agencia, debido a su potencial teórico para desarrollar una veta primitiva. Como resultado, los mismos límites que se aplican a la investigación con embriones reales se aplicarían a los blastoides. Fue un revés devastador, dice Polo. Su equipo tuvo que obtener una licencia específica para embriones, que prohíbe al grupo cultivar blastoides para estudiar etapas posteriores de la gastrulación y la organogénesis. Las reglas también limitan la cantidad de blastoides que se pueden producir y requieren un consentimiento más estricto de quienes donan células para usarlas en ellos.

Cada país está trazando su propio camino. Algunos puntos de contraste son cómo definen los países un embrión, si esa definición se extiende a los modelos de embriones y cuán permisivas son las reglas para la investigación. Los reguladores a menudo se guían por reglas y normas diseñadas para la investigación con embriones humanos reales cuando piensan en modelos de embriones, dice Megan Munsie, bióloga del desarrollo y bioeticista del Instituto de Investigación Infantil Murdoch en Melbourne. Y estos debates a menudo trascienden el mundo de la investigación y encuentran relevancia en otros ámbitos, como la salud reproductiva, el aborto, los derechos de las mujeres y la

medicina regenerativa, dice Alfonso Martínez Arias, biólogo del desarrollo de la Universidad Pompeu Fabra en Barcelona, España.

Como los modelos embrionarios difieren de las estructuras reales en muchos aspectos, la mayoría de los países tratan a ambos de manera diferente. En España, por ejemplo, la definición de embrión se basa en la fertilización, lo que excluye a los modelos embrionarios, dice Nienke de Graeff, bioeticista del Centro Médico de la Universidad de Leiden, en los Países Bajos. Algunas definiciones se centran en el potencial del embrión para formarse o convertirse en otra cosa. La ISSCR ha dicho que, en función de su potencial, los modelos embrionarios no pueden considerarse embriones, y la mayoría de los países tienen una opinión similar. Algunos han propuesto revisar las regulaciones relativas a los embriones reales para cubrir algunos tipos de modelos embrionarios. En los Países Bajos, dice Nienke, un organismo asesor científico propuso prohibir el crecimiento de los modelos más allá del equivalente a 28 días en términos de embriones reales. Francia está considerando el mismo límite. Los investigadores del Reino Unido hicieron algo un poco diferente en julio: publicaron pautas voluntarias para los modelos embrionarios que no establecen límites fijos sobre cuánto tiempo pueden cultivarse. Las directrices podrían acabar dando lugar a la aprobación de una legislación vinculante, como ocurrió con unas directrices voluntarias similares del Reino Unido en torno a la investigación con embriones hace varias décadas. Sin embargo, las directrices del Reino Unido y las directrices de la ISSCR de 2021 prohíben la transferencia de modelos de embriones humanos a un útero, y varios otros países, incluidos Suecia y Japón, están considerando la posibilidad de introducir restricciones similares.

Mientras tanto, la ciencia sigue avanzando a un ritmo tal que los reguladores tienen mucho que seguir. En junio de 2024, la ISSCR anunció que había creado un grupo de trabajo para evaluar el estado de la ciencia y revisar las directrices anteriores, a la luz de los modelos publicados desde 2021. En 2023, alrededor de media docena de equipos describieron modelos que recapitulan el desarrollo de los embriones justo después de la implantación. Dos modelos en particular recibieron una amplia cobertura de los medios: uno de Magdalena Zernicka-Goetz, bióloga del desarrollo del Instituto de Tecnología de California en Pasadena, y otro de Jacob Hanna, biólogo de células madre del Instituto de Ciencias Weizmann en Rehovot, Israel. Se los describió como modelos completos post-implantación, pero ese título ha sido muy debatido.

Algunos investigadores cuestionan el valor de perseguir un modelo completo. Es un “acto de equilibrio bastante exquisito”, dice Hyun. Los investigadores quieren modelos que se parezcan a un embrión lo suficiente como para proporcionar una visión real del desarrollo humano, pero no tan de cerca como para no poder distinguir entre los dos, y así correr el riesgo de restricciones a su trabajo. Algunos investigadores tratan de evitar este dilema ético introduciendo intencionalmente cambios en sus modelos de embriones que harían imposible que el modelo resulte en un organismo. Por ejemplo, Hanna ha comenzado a trabajar en modelos en los que se han inactivado los genes involucrados en el desarrollo del cerebro y el corazón. Ha deducido de las discusiones con líderes cristianos y judíos de su comunidad que un modelo de embrión que carezca de tejido cerebral o cardíaco no se consideraría una forma de persona. Fu ha descrito un modelo que dice que alivia algunas de las cargas éticas porque, aunque llega a la gastrulación, llega allí sin formar primero la línea primitiva. Dichos modelos pueden ser esclarecedores y útiles. Uno de ellos, publicado por primera vez en diciembre pasado, ha generado entusiasmo por lo bien que refleja algunos aspectos de los embriones reales, así como por sus implicaciones directas para la clínica. Cuando Mo Ebrahimkhani, un bioingeniero de células madre de la Universidad de Pittsburgh, Pensilvania, y sus colegas cultivaron modelos 3D en una placa, notaron la aparición de diminutas islas de sangre. Esas islas contenían los primeros progenitores de células sanguíneas, incluidas células inmunes conocidas como macrófagos, células productoras de plaquetas y células que contienen hemoglobina. Como ha descubierto Ebrahimkhani en un trabajo inédito, estos modelos podrían usarse para producir grandes cantidades de células madre sanguíneas, que podrían ser útiles para trasplantes en personas con cáncer o enfermedades genéticas.

A las tres semanas aproximadamente, el embrión comienza el trascendental proceso de crecimiento de órganos que dura más de un mes. Varios equipos se han centrado en aspectos de esta organogénesis, cultivando modelos que se parecen solo a partes del embrión; esto tiene potencialmente menos restricciones éticas que modelar la estructura completa. Uno de esos modelos recapitula el proceso rítmico por el cual el cuerpo forma segmentos repetitivos conocidos como somitas, que dan origen a las vértebras. Y a principios de este año, el equipo de Fu describió un modelo del tubo neural, el progenitor del sistema nervioso central, con un tesoro de células, incluidas las precursoras de algunas neuronas. Pero incluso estos modelos no están exentos de controversia; los que contienen células nerviosas plantean cuestiones éticas en torno al surgimiento de la sensibilidad, dice Hyun.

La próxima frontera para los modelos similares a embriones es colocarlos en entornos que se asemejen más al útero y estudiar cómo interactúan los embriones con su revestimiento. Los investigadores han demostrado que los blastoides colocados en células que forman el revestimiento del útero pueden excavar y fusionarse correctamente. El cocultivo de modelos de embriones con este tejido materno podría ayudar a que los modelos se desarrollen como lo harían los embriones naturales.

Algunos científicos han ido aún más lejos utilizando células de otros animales, incluidos primates no humanos. Por ejemplo, en un trabajo inédito, Liu Zhen, biólogo del desarrollo del Instituto de Neurociencia de la Academia China de Ciencias en Shanghái, ha cultivado blastoides de mono en una placa durante el tiempo suficiente para alcanzar la organogénesis temprana. En 2023, Liu transfirió blastoides a ocho monos, tres de los cuales experimentaron el aumento hormonal observado al comienzo del embarazo. Los blastoides formaron sacos de gestación, pero luego dejaron de desarrollarse. Los blastoides de vaca y ratón transferidos a sus respectivas especies tampoco sobreviven mucho tiempo.

Actualmente no existen normas que prohíban la transferencia de modelos de embriones no humanos a animales vivos, con excepción de los humanos, pero a Hyun le preocupa que, si dichas transferencias dan lugar a un nacimiento vivo, eso provocará una reacción negativa contra la investigación y tendrá un efecto perjudicial en los estudios que utilizan modelos de embriones humanos.

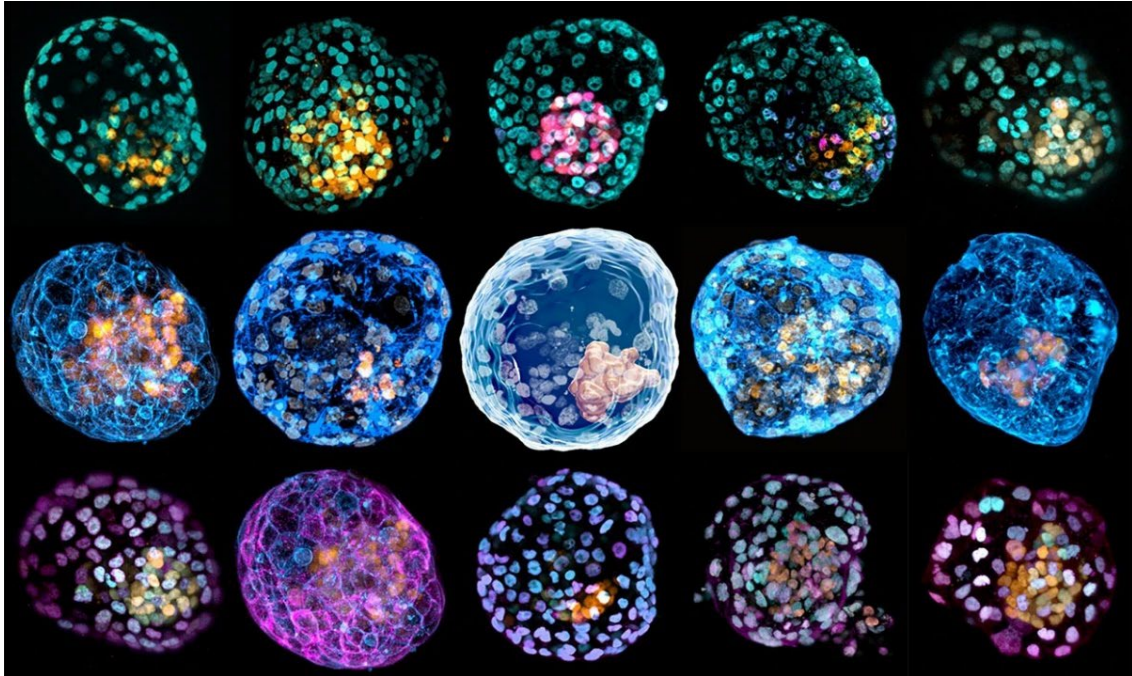
La mayoría de los investigadores coinciden en que los modelos de embriones humanos actuales no se parecen en nada a los reales. El desafío clave para los investigadores que están desarrollando directrices es determinar "cuándo un modelo de embrión se consideraría equivalente a un embrión", dice Amander Clark, biólogo de desarrollo y células madre de la Universidad de California en Los Ángeles, que preside el grupo de trabajo de la ISSCR sobre modelos de embriones.

Dado que las normas éticas prohíben la transferencia de modelos de embriones a un útero para ver si pueden dar lugar a un organismo, los investigadores están ideando otras pruebas de su potencial. Algunos grupos están desarrollando herramientas para comparar mejor los modelos de embriones con los embriones reales, por ejemplo, observando los perfiles de ARN de las células. Pero incluso estos ejercicios de expresión genética pueden pasar por alto información clave, dice Hanna, como las posiciones de las células en un embrión.

Evaluar y mejorar los modelos es importante para la ciencia, así como para la ética, dice Fredrik Lanner, biólogo de células madre y desarrollo del Instituto Karolinska en Estocolmo. Si los modelos no son buenos, entonces no son útiles, dice. "Es realmente crítico ahora que no perdamos el tiempo en malos modelos".

Ese establecimiento de estándares es especialmente importante ahora que el campo comienza a ofrecer conocimientos reales sobre el desarrollo embrionario temprano. Ya ha habido algunas sorpresas. La más notable es la capacidad de las células para cambiar de personalidad (su plasticidad) y su capacidad de autoorganizarse, a menudo sin la ayuda de tejido extraembrionario.

Algunos modelos incluso están revelando nuevos fenómenos. Los investigadores saben desde hace tiempo que, en algunos mamíferos, los embriones que se fertilizan en verano “hibernan” y reinician el desarrollo más tarde, de modo que las crías nacen en primavera. En un trabajo inédito, Rivron y sus colegas han logrado convencer a los blastoides humanos para que alcancen este estado de desarrollo suspendido. Pero hasta ahora, los modelos de embriones no han llevado a descubrimientos científicos de valor social, y no está claro qué modelos ayudarán a los investigadores a lograrlo.



Modelos de embriones humanos en la etapa de blastocisto, que se denominan blastoides. Crédito: Universidad de Monash.

Smriti Mallapaty. *Nature* 633, 268-271 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02915-3>

Diálogo Embrión-Placenta

La comunicación cruzada entre el embrión y la placenta en desarrollo depende de la misma señal para múltiples mensajes. En los mamíferos, la señalización entre la placenta y el embrión es esencial para un desarrollo exitoso. **Ron Hadas y colegas** del *Department of Molecular Cell Biology, Weizmann Institute of Science*, Rehovot, Israel, muestran un modelo cuantitativo con resolución temporal que describe la formación coordinada del embrión y la placenta del ratón. El modelo revela nuevos efectos de la señalización de la proteína BMP4 en las decisiones sobre el destino celular, como la especificación del tamaño del grupo de células germinales.

Cuando un embrión comienza a formarse, sus primeras decisiones sobre el destino celular establecen las bases para el desarrollo y el bienestar adecuados del animal. Durante el proceso de gastrulación, el embrión rompe su simetría inicial y se establece el plan corporal básico. Al mismo tiempo, las células progenitoras se diversifican rápidamente para formar tejidos distintos. La organización embrionaria implica, por tanto, una transformación coordinada de este pequeño número de células, un proceso que requiere que cada célula perciba, reaccione e interactúe con otras en un entorno en constante cambio. Sorprendentemente, esta comunicación compleja se lleva a cabo por un pequeño número de vías de señalización que actúan en estrecha proximidad. Los autores se preguntaron cómo las células embrionarias decodifican señales muy similares para que signifiquen cosas diferentes, en su camino hacia la formación de los diversos tejidos del animal completo.

La proteína BMP4 es un morfógeno clave para el desarrollo del ratón: una molécula de señalización que produce respuestas de crecimiento en células distantes según su concentración. Para refinar los roles de BMP4 en el desarrollo embrionario, desarrollaron un modelo general de cómo ocurre la gastrulación del ratón a lo largo del tiempo, con una diferenciación celular continua y paralela tanto en el embrión como en sus tejidos externos de soporte (los tejidos extraembrionarios), como la placenta.

Lograron esto mediante la secuenciación de ARN de una sola célula de cientos de embriones individuales y sus placentas, lo que les permitió determinar las instrucciones genéticas para las proteínas en las células. Luego mapearon la distribución espacial de genes clave en células fuera del embrión y modelaron el proceso de cambio coordinado en diferentes tipos de células a lo largo del tiempo. A continuación, eliminando selectivamente la expresión de BMP4 en tipos de células específicos, investigaron cómo la dinámica temporal y espacial de esta molécula de señalización influye en las decisiones sobre el destino celular. Finalmente, confirmaron los hallazgos cultivando y manipulando embriones fuera del útero.

Mediante el uso de un mapeo de alta resolución de la formación normal del embrión, descubrieron los eventos tempranos que gobiernan la formación de la futura membrana placentaria a partir de células gigantes trofoblásticas especializadas. Los trofoblastos forman inicialmente la capa más externa del embrión temprano y luego se convierten en los tipos de células esenciales de la placenta. Observaron una notable persistencia de sus progenitores autorrenovables durante la gastrulación. Estos datos indican un papel previamente desconocido para BMP4 en el mantenimiento de estos progenitores trofoblásticos y en la regulación de su diferenciación. También confirmaron que la BMP4 impulsa tanto el crecimiento embrionario al inicio de la gastrulación como la diferenciación de un conjunto de células que pueden dar lugar a células germinales primordiales.

Sin embargo, una fuente diferente de BMP4 que surge más tarde en el desarrollo del embrión tiene un papel completamente diferente. Demostraron que, al promover la aparición del cordón umbilical, esta señal posterior de BMP4 limita tanto el número de células germinales como su capacidad de diferenciación.

Está claro que la BMP4 tiene funciones dependientes del tiempo y de la fuente, lo que proporciona un ejemplo interesante de cómo múltiples tipos de células pueden diferenciarse armoniosamente en el embrión temprano. Una comprensión más profunda de tales efectos debe basarse en una resolución precisa del tiempo embrionario.

En las células, la capacidad de responder o desactivar señales como la BMP4 también debe abordarse desde la perspectiva de un modelo temporal unicelular resuelto. Tanto la perturbación de las vías de señalización como la caracterización de los mecanismos de regulación genética que le siguen pueden abordarse ahora mediante una mayor manipulación genética y un perfil epigenómico.

Por último, generalizar este modelo es un desafío dado que los embriones de ratón no muestran la típica estructura plana en forma de disco observada en la mayoría de los mamíferos. Sin embargo, con la ayuda de herramientas poderosas como la hibridación fluorescente de moléculas individuales y los métodos computacionales, y gracias a la conservación general de las señales básicas en todas las especies, se podría trabajar hacia una mejor comprensión del desarrollo embrionario en humanos también.

Hadas, R., Rubinstein, H., Mittnenzweig, M. et al. Temporal BMP4 effects on mouse embryonic and extraembryonic development. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07937-5>

La absorción de grasa está controlada por un circuito cerebro-intestinal

Se pensaba que la absorción de grasa a través de la pared intestinal dependía de la difusión pasiva. Sin embargo, se ha descubierto un circuito cerebro-intestino que controla el tamaño de la superficie de absorción. Un compuesto que inactiva este circuito provoca pérdida de peso en ratones, lo que sugiere que el circuito podría ser un objetivo para los fármacos contra la obesidad.

El consumo excesivo de alimentos ricos en grasas o calorías es un factor fundamental que contribuye a la obesidad y al aumento global de los trastornos metabólicos. Hace más de 160 años, se descubrió que el intestino delgado era el principal sitio de absorción de grasas. El intestino delgado ha evolucionado hasta convertirse en un sofisticado sistema de absorción: el tracto alargado está revestido de estructuras similares a dedos llamadas vellosidades que están rematadas con pequeñas protuberancias de microvellosidades similares a pelos de cepillo, que en conjunto maximizan la superficie para la absorción de nutrientes. La absorción de grasas se ha considerado como un proceso de difusión pasiva que ocurre a través de las células epiteliales intestinales, independientemente del control del sistema nervioso central. Sin embargo, algunas evidencias contradicen esta explicación, y se desconoce si la disfunción de las vías cerebro-intestino contribuye a la obesidad. Por lo tanto, es importante determinar si el cerebro se comunica con el intestino para regular la absorción de grasas y cómo lo hace. Descubrir estos mecanismos podría ayudar a descubrir nuevas terapias para combatir la obesidad y avanzar en el manejo de la salud metabólica.

Qianqian Lyu y colegas del Departamento de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas, Instituto de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas de Shanghái, Hospital Ruijin, Facultad de Medicina de la Universidad Jiao Tong de Shanghái (SJTUSM), Shanghái, y del

Centro Nacional de Investigación Clínica de Enfermedades Metabólicas de Shanghái, Laboratorio Clave de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China, descubrieron que el nervio vago, que media la comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino, tiene un papel fundamental en la orquestación de la absorción de grasas. En los mamíferos, las neuronas del núcleo motor dorsal del nervio vago (DMV) en el tronco encefálico extienden proyecciones a segmentos del tracto gastrointestinal. Utilizaron una técnica llamada quimiogenética para manipular la actividad de las poblaciones neuronales del DMV que se proyectan a diferentes partes del intestino del ratón, a saber, el duodeno, el yeyuno y el íleon. Curiosamente, el silenciamiento de las neuronas del DMV que se proyectan al yeyuno (pero no las que se dirigen a otras regiones intestinales) condujo a una marcada reducción en la absorción de grasas y la consiguiente pérdida de peso. La microscopía electrónica reveló que el silenciamiento de este circuito DMV-vago-yeyuno acortaba las microvellosidades del yeyuno.

En la búsqueda de posibles fármacos contra la obesidad, examinaron compuestos naturales por su capacidad para reducir la actividad neuronal del DMV en cortes de cerebro de ratón. El puerarín, un compuesto derivado de la raíz seca de la vid *Pueraria lobata* (Willd.) y utilizado durante mucho tiempo en la medicina tradicional china, surgió como un candidato prometedor. Luego, examinaron cientos de proteínas de muestras del tronco encefálico para encontrar el objetivo del compuesto. Este enfoque reveló que el puerarín se une a receptores proteicos llamados receptores inhibidores GABAA que contienen una subunidad proteica $\alpha 1$. Los ratones que carecían de la subunidad $\alpha 1$ en las neuronas del nervio vago no mostraron pérdida de peso ni un acortamiento de las microvellosidades en respuesta al puerarín. Además, utilizaron microscopía electrónica criogénica para localizar con precisión el sitio de unión del puerarín en el receptor GABAA.

El tratamiento clínico actual de la obesidad implica la cirugía para reducir el tamaño del estómago o realizar una derivación de parte del intestino. Este estudio muestra que acortar la longitud de las microvellosidades del yeyuno puede reducir de manera similar la superficie del intestino y, por lo tanto,

limitar la absorción de grasa, lo que podría reducir la necesidad de una cirugía bariátrica para la pérdida de peso a largo plazo.

El fármaco orlistat, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, impide que la enzima lipasa descomponga las moléculas de lípidos y, por lo tanto, reduce la absorción de grasa, pero ocasionalmente causa daño hepático. A diferencia del orlistat, el puerarín actúa sobre la vía cerebro-intestino sin esos efectos adversos y, por lo tanto, podría proporcionar una alternativa más segura para limitar la absorción de grasa. Se justifican estudios clínicos futuros para determinar la eficacia terapéutica y los posibles efectos secundarios del puerarín en humanos.

La acetilcolina es una importante molécula neurotransmisora liberada en las terminales del nervio vago. Podría desempeñar un papel en el circuito descrito aquí, por ejemplo, estimulando la modulación de ciertas proteínas que constituyen las microvellosidades. Se necesitarán más estudios para determinar las vías de señalización neuromoduladoras implicadas en la comunicación cerebro-intestino y sus mecanismos moleculares posteriores en las células epiteliales del yeyuno.

Las dietas ricas en grasas afectan la actividad en ciertas regiones del cerebro a través de un eje intestino-cerebro, lo que justifica más investigación sobre cómo las señales cerebrales que reflejan dietas ricas en grasas se integran y proyectan al DMV. Mapear los subgrupos neuronales en el DMV con los segmentos intestinales mejorará nuestra comprensión del control del cerebro sobre el cuerpo.

Lyu, Q. et al. A brain-to-gut signal controls intestinal fat absorption. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07929-5> (2024).

El misterio del Olor y las Narices Artificiales

El olor en el laboratorio era nuevo. Era, en el lenguaje del negocio, tenaz: durante más de una semana, el olor se adhirió al papel en el que había sido secado. Para el investigador **Alex Wiltschko**, era el olor del verano en Texas: sandía, pero más precisamente, el límite donde la pulpa roja se transforma en cáscara blanca. "Era una molécula que nadie había visto antes", dice Wiltschko, quien dirige una empresa llamada Osmo, con sede en Cambridge, Massachusetts. Su equipo creó el compuesto, llamado 533, como parte de su misión de comprender y digitalizar el olor. Su objetivo -desarrollar un sistema que pueda detectar, predecir o crear olores- es una tarea difícil, como lo demuestra la molécula 533. "Si miraras la estructura, nunca habrías adivinado que olía así".

Ese es uno de los problemas para comprender el olor: la estructura química de una molécula no te dice casi nada sobre su olor. Dos sustancias químicas con estructuras muy similares pueden oler muy diferente; y dos estructuras químicas muy diferentes pueden producir un olor casi idéntico. Y la mayoría de los olores (café, camembert, tomates maduros) son mezclas de muchas decenas o cientos de moléculas de aroma, lo que intensifica el desafío de comprender cómo la química da lugar a la experiencia olfativa.

Otro problema es determinar cómo se relacionan los olores entre sí. Con la vista, el espectro es una paleta de colores simple: rojo, verde, azul y todos sus intermedios giratorios. Los sonidos tienen una frecuencia y un volumen, pero para el olfato no hay parámetros obvios. ¿Dónde se ubica un olor identificable como "escarcha" en relación con "sauna"? Es un verdadero desafío hacer predicciones sobre el olfato, dice **Joel Mainland**, un neurocientífico del *Monell Chemical Senses Center*, un instituto de investigación independiente en Filadelfia, Pensilvania.

Los animales, incluidos los humanos, han desarrollado un sistema de decodificación notablemente complejo que se adapta al enorme repertorio de moléculas de olor. Toda la información sensorial es procesada por receptores, y el olor no es diferente, excepto en su escala. El ojo humano tiene dos tipos de células receptoras para la luz; para el olfato, 400. No está claro cómo se combinan las señales

de estos receptores para desencadenar una percepción particular. Además, es difícil trabajar con las proteínas receptoras, por lo que su aspecto y su funcionamiento han sido en su mayoría conjeturas.

Sin embargo, las cosas están empezando a cambiar gracias a las mejoras en biología estructural, análisis de datos e inteligencia artificial (IA). Muchos científicos esperan que descifrar el código olfativo les ayude a entender cómo los animales utilizan este sentido esencial para encontrar comida o pareja, y cómo alimenta la memoria, la emoción, el estrés, el apetito y más.

Otros están tratando de digitalizar el olfato para construir nuevas tecnologías: dispositivos que diagnostiquen enfermedades basándose en olores; repelentes de insectos mejores y más seguros; y moléculas aromáticas asequibles o más efectivas para el mercado de sabores y fragancias de 30 mil millones de dólares. Al menos 20 empresas emergentes están tratando de fabricar narices electrónicas para aplicaciones en salud y seguridad pública.

Todo esto se suma a un aumento de la investigación sobre la biología del olfato, dice **Sandeep Robert Datta**, neurocientífico de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts. "El olfato está de moda", dice.

Incluso para los expertos, las propiedades físicas de una molécula de olor suelen ofrecer poca información sobre cómo olerá realmente. Los investigadores han ideado algunos modelos computacionales que pueden relacionar la estructura con el olor, pero las primeras versiones tendían a basarse en conjuntos de datos bastante estrechos o solo podían hacer predicciones cuando los olores habían sido calibrados para tener la misma intensidad percibida. En 2020, un equipo informó sobre un modelo que podía predecir cuán similares eran entre sí las mezclas del mundo real, identificando correctamente que los olores de rosa y violeta son más similares entre sí que cualquiera de ellos con la especia picante asafétida, que se usa a menudo en la cocina india.

Los intentos anteriores de utilizar el aprendizaje automático fueron buenos, pero no excelentes. Por ejemplo, cuando los investigadores organizaron una competición para crear el mejor modelo de predicción de olores, los algoritmos de 22 equipos pudieron predecir eficazmente solo 8 de 19 descriptores de olores.

El año pasado, el equipo de Wiltschko (que entonces formaba parte de la división de investigación de IA de Google) colaboró con investigadores de Monell, incluido Mainland, para publicar un mapa de olores que utilizaba IA. Su programa se entrenó alimentando al modelo con miles de descripciones de estructuras moleculares de catálogos de fragancias, junto con etiquetas de olor para cada una, términos como "carnoso" o "floral". Luego, los investigadores compararon el sistema de IA con narices humanas. Entrenaron a 15 panelistas para que calificaran unos cientos de aromas utilizando 55 etiquetas, como "ahumado", "tropical" y "ceroso".

Los humanos tienen dificultades para realizar esta tarea porque el olfato es muy subjetivo. "No existe una verdad universal", dice Mainland. La mayoría de las descripciones de los olores también carecen de detalles. Para un olor, los panelistas eligieron las palabras "agudo, dulce, tostado, mantecoso". Un maestro perfumista, al que se le pidió que describiera el mismo olor, señaló "refugio de esquí, chimenea sin fuego". Nuestro léxico no es lo suficientemente bueno. No obstante, un panel humano es una de las mejores herramientas disponibles para elaborar descripciones de olores consistentes porque las clasificaciones promedio del grupo para diferentes olores tienden a ser estables. Usando solo la estructura de estas moléculas, el algoritmo de IA funcionó bien al predecir el olor de los compuestos en comparación con las evaluaciones promedio del grupo, y funcionó mejor que el olfateador individual típico. Y aunque el mapa que produjo fue muy complicado (tiene más de 250 dimensiones), pudo agrupar los olores por tipo, como carnoso, alcohólico o amaderado. Mainland afirma que la minuciosidad del algoritmo ayudó a que funcionara. Los humanos pueden calificar un olor como afrutado, pero olvidarse de calificarlo como dulce. El modelo, exhaustivo y paciente, analiza

todas las posibilidades cada vez. Un desafío en el que están trabajando ahora tanto Mainland como el equipo de Osmo es determinar si el modelo puede predecir a qué huelen las mezclas de compuestos, en función de sus componentes. Otro objetivo es que el modelo diseñe nuevos olores, por ejemplo, productos químicos que imiten un aroma específico o que sean más seguros, más sostenibles o biodegradables.

La IA probablemente no pueda hacer esto sola, dice **Jane Parker**, química de sabores de la Universidad de Reading, Reino Unido, que ayudó al equipo de mapeo de olores con el control de calidad de sus compuestos. "El modelo podría darte una idea de lo que podría funcionar", dice. Pero la experiencia y el ingenio de los químicos y los especialistas en sabores humanos, además de sus narices altamente entrenadas, seguirán siendo necesarios para la innovación.

Tanto para los olfateadores expertos como para los aficionados, el equipo biológico para la detección de olores es el mismo. La nariz tiene millones de neuronas olfativas y cada una de ellas expresa típicamente un solo tipo de receptor de olores (OR). La familia de genes que los codifica fue descubierta a principios de los años 90 y les valió a Linda Buck y Richard Axel un premio Nobel en 2004.

Cada uno de estos tipos de receptores puede reconocer uno o más odorantes, y cada odorante puede ser reconocido por más de un receptor. En conjunto, los aproximadamente 400 OR humanos pueden responder a un billón de sustancias químicas diferentes. Es un sistema endiabladamente complejo, exquisitamente ajustado y flexible, y debe serlo, porque la química de la naturaleza es increíblemente diversa, dice **Aashish Manglik**, bioquímico de la Universidad de California en San Francisco. "La variedad de sustancias químicas que producen olores es enorme". Un paso importante para descifrar el código del olfato es saber cómo son los receptores y cómo reconocen las sustancias químicas. Pero han sido notoriamente difíciles de estudiar. "Son las proteínas de membrana más recalcitrantes con las que trabajar", dice Manglik. Muchos son demasiado inestables para expresarse en células de laboratorio y generar suficiente proteína para analizar.

Los científicos han descifrado la estructura de dos receptores olfativos de insectos. Estos receptores son de un tipo totalmente diferente a los de los mamíferos, aunque es probable que la "lógica" olfativa por la que trabajan juntos sea similar, dice la neurocientífica sensorial **Vanessa Ruta**, cuyo laboratorio en la Universidad Rockefeller de Nueva York resolvió ambas estructuras.

El año pasado se descubrieron otras dos estructuras receptoras del sistema olfativo de ratones. Ambas detectan un conjunto de sustancias químicas con olores claramente desagradables a pescado, almizcle o pútrido, muchos de los cuales son componentes clave de los olores corporales en los animales.

Llegar a estas estructuras ha requerido algunos "enfoques extraños", dice Manglik, porque los receptores olfativos son muy difíciles de cultivar en el laboratorio. Pero el año pasado, formó parte de un equipo que logró publicar la primera estructura proteica de un receptor olfativo humano unido a un odorante.

Después de probar casi todos los receptores de olfato que pudieron, Manglik y sus colegas encontraron uno que se expresa abundantemente fuera de la nariz, en el intestino y la próstata, y que, como resultado, podría producirse más fácilmente en las líneas celulares de uso común. Es un receptor llamado OR51E2 y responde al propionato químico, que tiene un olor penetrante y a queso.

Mediante microscopía crioelectrónica, el equipo observó cómo el propionato se une al receptor en una pequeña bolsa, y cómo esa unión cambia la forma del receptor y transmite información hacia adelante. Ver la estructura "fue realmente emocionante", dice Buck, cuyo laboratorio en el Centro de Cáncer Fred Hutchinson en Seattle, Washington, estudia la neurociencia olfativa.

Pero los receptores de olfato pueden detectar tantos odorantes que "la estructura de un receptor de olfato no puede decirnos mucho", dice **Hiro Matsunami**, un biólogo del olfato en la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, que colaboró con Manglik en el estudio de OR51E2.

Además de intentar cultivar más de ellos, Matsunami y sus colegas han intentado comprender el OR mediante su reingeniería. Crearon algunos receptores sintéticos utilizando OR51E2 y partes de dos docenas de receptores similares. Alinearon las secuencias de aminoácidos de estos OR existentes y eligieron el aminoácido más frecuente en cada posición para construir una estructura promedio o "de consenso". Luego expresaron la estructura en células. Cuando compararon su estructura sintética con su contraparte de la vida real, OR51E2, se veía y se comportaba exactamente como su hermano. A continuación, intentaron construir otro receptor promedio basado en un OR sin estructura publicada, OR1A1, que reconoce una amplia gama de odorantes, incluidos algunos que huelen a frutas, flores y menta. Utilizaron un modelo computacional para explorar cómo se unía a dos compuestos que huelen a mentol; los compuestos se unieron al receptor en diferentes lugares.

El equipo cree que los diferentes odorantes probablemente interactúan con un solo OR de formas distintas. Eso ayudaría a explicar el nivel de complejidad del código de los olores y podría explicar por qué, por ejemplo, dos sustancias químicas distintas pueden tener olores similares o por qué compuestos químicamente similares pueden oler tan diferente. El compuesto carvona, por ejemplo, viene en dos variedades que son imágenes especulares una de la otra: una huele a menta verde y la otra a alcaravea o eneldo. "Debe haber un receptor que pueda explicar esto", dice Matsunami.

Algunos investigadores están utilizando el aprendizaje automático para acelerar la búsqueda de estructuras y sus socios químicos preferidos. En este momento, los científicos han identificado moléculas de olor que se unen a solo un 20% de los receptores de olores humanos.

El algoritmo de predicción de proteínas AlphaFold ha sugerido miles de estructuras para los receptores de olores de los mamíferos. Y el aprendizaje automático y el modelado han ayudado a Matsunami y sus colegas a examinar millones de compuestos para ver cuáles podrían unirse a dos estructuras de receptores de olores candidatas. Una de las moléculas que encontraron huele a azahar; otra, fuertemente a miel.

Una vez que los receptores procesan un olor, esta información avanza hacia una región del cerebro llamada bulbo olfatorio, que se encuentra detrás del puente de la nariz, y luego hacia la corteza olfativa. El circuito para el olfato antes de que la información ingrese a la corteza es bien conocido, particularmente en organismos modelo como las moscas de la fruta y los ratones. Pero la corteza olfativa es más un misterio. "Es difícil averiguar qué está sucediendo allí", dice Buck.

Muchos investigadores quieren entender cómo se organiza la información de los receptores en el cerebro y qué reglas gobiernan la percepción. Si se entendiera eso, podría ser posible lograr que un animal perciba un cierto olor sin siquiera presentar un odorante, simplemente recreando el patrón que genera en el cerebro, dice **Dima Rinberg**, una neurocientífica que estudia el olfato en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York.

Otro gran misterio, dice **Datta**, es cómo interactúa el sistema olfativo con otros circuitos cerebrales cruciales, como los que controlan el movimiento o la navegación. Varios laboratorios, incluido el suyo, están interesados en cómo los animales perciben activamente el olor y se acercan o se alejan de los olores.

Captar la conexión entre el olor y el comportamiento ya es posible hasta cierto punto en los cerebros de los insectos. En las moscas de la fruta, por ejemplo, los científicos pueden explorar la estructura química, los receptores y el cerebro en un solo sistema. "En los insectos se puede empezar a abarcar todo el espectro", dice **Ruta**.

El sentido del olfato de los insectos también es relevante para la salud humana. Los mosquitos evolucionaron para olfatear a los humanos, y muchos insectos se alimentan de cultivos de los que dependen los humanos. El pasado noviembre, Osmo anunció una subvención de 3.5 millones de dólares de la Fundación Bill y Melinda Gates en Seattle, Washington, destinada a descubrir y producir compuestos que repelan, atraen o destruyen a los insectos que transmiten enfermedades. Mientras tanto, detectar olores también es un gran negocio. Para algunas tareas y aplicaciones, ya se encuentran disponibles comercialmente “narices electrónicas”: algunas están diseñadas para detectar olores extraños en alimentos o en aguas residuales. Se están estudiando intensamente como diagnósticos de enfermedades como la tuberculosis, la diabetes y varios tipos de cáncer. Pero los olfateadores naturales aún tienen una ventaja, e incluso sin comprender completamente cómo procesa el cerebro el olfato, los científicos pueden aprovechar las narices biológicas para mejorar la detección de sustancias químicas en materia de seguridad o atención médica. El ejemplo clásico es el perro rastreador, ampliamente utilizado para detectar sustancias químicas en explosivos o narcóticos, pero estos animales son costosos de entrenar y hay límites a lo que pueden detectar.

El equipo de Rinberg pretende combinar la detección de olores animales y digitales. Desarrollaron una interfaz nariz-ordenador en ratones, utilizando electrodos que registran señales del bulbo olfatorio cuando los ratones huelen diferentes compuestos. Los investigadores pueden decodificar las identidades de los olores a partir de la actividad neuronal y luego utilizar los patrones para marcar estos olores en condiciones naturales. Su dispositivo, que ahora está siendo desarrollado por una empresa emergente llamada Canaery, cofundada por Rinberg, conserva la precisión del sentido del olfato del animal sin que los investigadores tengan que entrenar al animal para que responda. “La nariz biológica es el mejor detector químico”, dice Rinberg. “Es difícil superar a toda la maquinaria”.

A pesar de la preeminencia de la biología, muchos científicos sueñan con un momento en el que un sensor de olores digital rivalice con los de otros sentidos. “Los teléfonos inteligentes pueden realizar reconocimiento de imágenes y audio”, dice Ruta. “Pero para el olfato no hay nada parecido”. Y aunque saben lo bien que funcionan las narices biológicas, los investigadores aún tienen muchas preguntas pendientes. Para Buck, la pregunta más sencilla de plantear puede ser la más difícil de responder. “Sería bueno saber cómo se obtiene la percepción de un olor en particular”, dice: cómo el cerebro, más allá de la nariz, crea una sensación de rosa, por ejemplo, y cómo la distingue de la esencia de pescado. “¿Cómo sucede eso en el cerebro? Nadie lo sabe”, dice. “Aún no tenemos las técnicas para averiguarlo”.

Kerri Smith. *Nature* 633, 26-29 (2024)- doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02833-4>

La ruta del olor para volver a casa

Los crustáceos que huelen el camino a casa. Los minúsculos crustáceos llamados mísidos (*Hemimysis marginata*) pueden usar el “olfato” para encontrar el camino de regreso desde el mar abierto a las cuevas donde viven. Cuando se los coloca en recipientes con forma de Y en los que un brazo contiene agua de mar de su cueva natal, las criaturas parecidas a los camarones tienden a optar por el agua a la que están acostumbrados. Los investigadores demostraron que el agua de cada cueva tenía una firma química única, que sospechan que los mísidos están usando para encontrar el camino de regreso en condiciones de poca luz.

Los organismos liberan y detectan moléculas para la defensa, la reproducción, las estrategias de alimentación y la búsqueda de hábitats adecuados. Para algunas especies migratorias, el comportamiento de retorno a casa podría estar relacionado con el reconocimiento de su huella química de origen, formada por un conjunto de moléculas de su hábitat. En el ámbito marino, el funcionamiento de los ecosistemas, como las cuevas submarinas, depende en gran medida de las interacciones tróficas entre las cuevas y el entorno exterior. Una característica clave de estas interacciones se basa en la migración circadiana de pequeños crustáceos (Mysida) desde el hábitat

de la cueva hasta el mar abierto. Recientemente, se ha planteado la hipótesis de que estas migraciones podrían implicar una mediación química. Los experimentos de comportamiento que utilizan un sistema de dos opciones han demostrado que los mísidos de cueva detectan significativamente el agua de mar de la cueva en lugar de un agua de control del mar abierto. **Derrien Marie**, estudiante de doctorado, y colegas del UMR7263 *Institut méditerranéen de biodiversité et d'écologie marine et continentale* (IMBE) de Marseille, Francia, utilizaron el mismo sistema experimental para investigar el reconocimiento del hábitat por parte de dos poblaciones del mísido de cueva *Hemimysis margalefi*. Ambas poblaciones se sometieron a una elección entre tres aguas de mar de cueva distintas frente a un agua de mar de control. Además, los experimentos probaron la preferencia de agua de una especie de mísido no cavernícola (*Leptomysis sp.*) entre aguas de control y aguas de cueva. Para evaluar si la elección de mísidos estaba influenciada por señales químicas de conoespecíficos, se realizó un experimento complementario con *H. margalefi*. Los resultados demostraron que cada población de mísidos estudiada reconoce significativamente el agua de su propio hábitat de origen, y que este comportamiento no está influenciado por la presencia de exudados de *H. margalefi*. Los análisis metabolómicos basados en espectrometría de masas revelaron que cada agua de mar de cueva tenía una huella química específica con solo unas pocas señales detectadas de manera reproducible que pertenecían a diferentes clases químicas: péptidos, alcaloides, ácidos grasos, esteroides y moléculas inorgánicas. También se detectaron contaminantes orgánicos de manera reproducible. Entre los compuestos detectados, un derivado de oxilipina y un péptido podrían considerarse marcadores químicos del ecosistema de la cueva. El paisaje marino químico de cada cueva participa en las migraciones circadianas de los mísidos que son análogas a un comportamiento de retorno diario.

Gennaro Tomma. *Science*. doi: 10.1126/science.zaxsjo9.

Marie Derrien et al. *Circadian migrations of cave-dwelling crustaceans guided by their home chemical seascape*. *Front. Mar. Sci.*, 17 September 2024. *Sec. Marine Ecosystem Ecology*. Volume 11 - 2024
<https://doi.org/10.3389/fmars.2024.1448616>.

Diversidad microbiana marina

Las últimas dos décadas han sido testigos de un aumento notable en la cantidad de genomas microbianos recuperados de sistemas marinos. Sin embargo, ha seguido siendo un desafío traducir esta diversidad genómica marina en aplicaciones biotecnológicas y biomédicas. **Jianwei Chen y colegas** recuperaron 43 191 genomas bacterianos y arqueológicos de metagenomas marinos disponibles públicamente, que abarcan una amplia gama de diversidad con 138 filos distintos, redefiniendo el límite superior del tamaño del genoma bacteriano marino y revelando complejas compensaciones entre la aparición de sistemas CRISPR-Cas y genes de resistencia a antibióticos. La bioprospección *in silico* de estos genomas marinos condujo al descubrimiento de un nuevo sistema CRISPR-Cas9, diez péptidos antimicrobianos y tres enzimas que degradan el tereftalato de polietileno. Los experimentos *in vitro* confirmaron su efectividad y eficacia. Este trabajo proporciona evidencia de que las iniciativas de secuenciación a escala global hacen avanzar nuestra comprensión de cómo ha evolucionado y se mantiene la diversidad microbiana en los océanos, y demuestra cómo se pueden explotar de manera sostenible dichas iniciativas para avanzar en la biotecnología y la biomedicina.

Chen, J., Jia, Y., Sun, Y. et al. *Global marine microbial diversity and its potential in bioprospecting*. *Nature* 633, 371–379 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07891-2>.

La filogenómica y el surgimiento de las angiospermas

Las angiospermas son la piedra angular de la mayoría de los ecosistemas terrestres y de los medios de vida humanos. Se requiere una comprensión sólida de la evolución de las angiospermas para explicar su ascenso al dominio ecológico. Hasta ahora, el árbol de la vida de las angiospermas se ha determinado principalmente mediante análisis del genoma de los plástidos. Muchos estudios se han basado en este trabajo fundacional, como la clasificación y los primeros conocimientos sobre la diversificación de las angiospermas desde sus orígenes mesozoicos. Sin embargo, el muestreo limitado y sesgado tanto de taxones como de genomas socava la confianza en el árbol y sus implicaciones. **Alexandre R. Zuntini y colegas** construyeron el árbol de la vida para casi 8000 (alrededor del 60%) géneros de angiospermas utilizando un conjunto estandarizado de 353 genes nucleares. Este aumento de 15 veces en el muestreo a nivel de género en relación con estudios nucleares comparables proporciona una prueba crítica de resultados anteriores y aporta un cambio notable a grupos clave, especialmente en rosidas, al tiempo que corrobora muchas relaciones predichas previamente. Al ampliar este árbol a lo largo del tiempo utilizando 200 fósiles, descubrieron que la evolución temprana de las angiospermas se caracterizó por un alto conflicto de árboles genéticos y una diversificación explosiva, lo que dio origen a más del 80% de los órdenes de angiospermas actuales. La diversificación constante se produjo durante el resto de la Era Mesozoica hasta que las tasas resurgieron en la Era Cenozoica, al mismo tiempo que disminuían las temperaturas globales y estaban estrechamente vinculadas con el conflicto de árboles genéticos. En conjunto, este amplio muestreo combinado con métodos filogenómicos avanzados muestra la historia profunda y la complejidad total de la evolución de un clado megadiverso.

Zuntini, A.R., Carruthers, T., Maurin, O. et al. Phylogenomics and the rise of the angiosperms. Nature 629, 843–850 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07324-0>

Los matemáticos descubren una nueva clase de forma

Los matemáticos han descrito una nueva clase de forma: las células blandas. Estas formas tienen esquinas que se deforman en puntos finos con ángulos internos de cero, lo que les permite teselarse en un plano 2D sin espacios. Las células blandas son comunes en la naturaleza, desde el interior de las cebollas hasta las conchas de los moluscos, pero este nuevo trabajo es la primera vez que se describen formalmente.

Un problema central de la geometría es la construcción de mosaicos en el espacio con estructuras simples. Las soluciones clásicas, como triángulos, cuadrados y hexágonos en el plano y cubos y otros poliedros en el espacio tridimensional, se construyen con esquinas agudas y caras planas. Sin embargo, muchos mosaicos en la naturaleza se caracterizan por formas con bordes curvos, caras no planas y pocas esquinas agudas, si es que hay alguna. Una cuestión importante es, entonces, relacionar los mosaicos agudos prototípicos con formas naturales más suaves. **Gábor Domokos, Alain Goriely, Ákos G Horváth y Krisztina Regőő** resolvieron este problema introduciendo una nueva clase de formas, las células blandas, minimizando el número de esquinas agudas y llenando el espacio como mosaicos suaves. Demostraron que una clase infinita de mosaicos poliédricos se pueden deformar suavemente en mosaicos suaves y construyeron las versiones suaves de todas las celdas de Dirichlet-Voronoi asociadas con redes de puntos en dos y tres dimensiones. Sorprendentemente, estas formas suaves ideales, nacidas de la geometría, se encuentran abundantemente en la naturaleza, desde las células hasta las conchas. Las teselaciones poligonales y poliédricas, que consisten en celdas con caras planas y esquinas agudas, son modelos exitosos en geología, física y química, que describen fenómenos que van desde redes de grietas hasta celdas de convección, espumas y patrones supramoleculares. Sin embargo, estos modelos no abordan la diversidad de formas geométricas altamente curvadas en biología. Los autores presentaron una nueva clase de teselaciones, llamadas

células blandas, donde las celdas tienen caras altamente curvadas y la cantidad de esquinas agudas es mínima, imitando las restricciones en el crecimiento biológico. Probaron un teorema que demuestra que las células blandas son abundantes en el sentido combinatorio y demostraron que estas formas geométricas se reflejan sorprendentemente en ejemplos naturales, que van desde células biológicas hasta las cámaras de conchas marinas, incluido el Nautilus.

Domokos G et al. *Soft cells and the geometry of seashells* PNAS Nexus, Volume 3, Issue 9, September 2024, pgae311, <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae311>.

Los pulpos buscan ayuda para cazar

Se ha captado en cámara a pulpos y peces trabajando en equipo para cazar presas. Los investigadores capturaron 13 casos de colaboración entre especies a lo largo de 120 horas de metraje, mostrando a un gran pulpo azul (*Octopus cyanea*) trabajando con diferentes especies de peces para capturar presas. Cada una de estas escenas insinuaba dinámicas de grupo complejas, con diferentes especies adoptando diferentes roles. La influencia social multidimensional impulsa el liderazgo y el éxito dependiente de la composición en grupos de caza de pulpos y peces.

El comportamiento colectivo, las interacciones sociales y el liderazgo en grupos de animales suelen estar impulsados por diferencias individuales. Sin embargo, la mayoría de los estudios se centran en grupos de la misma especie, en los que la variación individual es relativamente baja. Sin embargo, los grupos multispecíficos implican interacciones entre fenotipos altamente divergentes, que van desde simples acciones de explotación hasta redes complejas coordinadas. En este estudio, **Eduardo Sampaio, Vivek H. Sridhar, Fritz A. Francisco, Máté Nagy, Ada Sacchi, Ariana Strandburg-Peshkin, Paul Nührenberg, Rui Rosa, Iain D. Couzin y Simon Gingins** estudiaron grupos de cazadores de *Octopus cyanea*, que de otro modo serían solitarios, y de múltiples especies de peces, para desentrañar los mecanismos ocultos del liderazgo y la dinámica asociada en la naturaleza funcional y la complejidad, cuando la divergencia se maximiza. Mediante el uso de un seguimiento tridimensional basado en el campo y experimentos de campo, descubrieron que estos grupos exhiben dinámicas funcionales complejas y propiedades dependientes de la composición. La influencia social se distribuye jerárquicamente en dimensiones multiescala que representan especializaciones de roles: los peces (en particular el salmonete) impulsan la exploración ambiental, decidiendo hacia dónde, mientras que el pulpo decide si el grupo se mueve y cuándo. Por lo tanto, el "liderazgo clásico" puede ser insuficiente para describir sistemas heterogéneos complejos, en los que el liderazgo, en cambio, puede ser impulsado tanto por la estimulación como por la inhibición del movimiento. Además, la composición del grupo alteró la inversión individual y la acción colectiva, lo que desencadenó mecanismos de control de la pareja y beneficios para el líder de facto, el pulpo. Este invertebrado aparentemente no social se adapta de manera flexible a acciones heteroespecíficas, mostrando características de competencia y cognición social. Estos hallazgos amplían nuestra comprensión actual de qué es el liderazgo y qué es la sociabilidad.

Sampaio, E., Sridhar, V.H., Francisco, F.A. et al. *Multidimensional social influence drives leadership and composition-dependent success in octopus-fish hunting groups*. *Nat Ecol Evol* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41559-024-02525-2>



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

La Agencia Europea del Medicamento rechaza Lecanemab, el nuevo medicamento para el Alzheimer, aprobado por la FDA

Corren tiempos de disensión entre agencias gubernamentales para la aprobación de nuevos medicamentos. Es como si la EMA europea y la FDA americana iniciaran trámites de divorcio.

El 25 de julio, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) rechazó aprobar el uso clínico de lecanemab, un fármaco que puede retrasar el deterioro cognitivo durante las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. La decisión pone a la EMA en desacuerdo con los organismos reguladores de todo el mundo. Por ejemplo, lecanemab ha sido aprobado en Estados Unidos, Japón, China, Corea del Sur, Israel, Emiratos Árabes Unidos y el Reino Unido.

Henrik Zetterberg, un neuroquímico de la *University of Gothenburg*, en Suecia, critica la decisión de la EMA en un artículo en *Nature*.

Como neuroquímico clínico en Suecia, 20 años investigando la enfermedad de Alzheimer, cree que la EMA ha sobreestimado los riesgos de lecanemab y subestimado (o malinterpretado) los beneficios. Los efectos secundarios son reales, pero el fármaco puede dar a una persona meses o años invaluable para pasar con sus seres queridos antes de que se instale la demencia. Deberían investigarse las razones de la decisión de la EMA.

Alrededor del 3.5% de quienes toman lecanemab experimentan efectos adversos como dolores de cabeza o mareos, causados por hinchazón o sangrado en el cerebro. Se trata de riesgos graves (en Estados Unidos se han notificado dos muertes posiblemente debidas a hemorragias cerebrales) y deben tenerse en cuenta. Pero los médicos estadounidenses afirman que las hemorragias y la hinchazón cerebrales, que pueden detectarse mediante imágenes por resonancia magnética (RMI), y otros efectos secundarios son en su mayoría manejables y menos comunes de lo que temían. Los médicos también pueden utilizar pruebas genéticas y resonancias magnéticas para revelar quiénes corren mayor riesgo de sufrir complicaciones graves, y pueden administrar lecanemab solo a quienes tienen un riesgo bajo.

A Henrik Zetterberg le preocupa que la decisión de la EMA pueda reflejar un problema emergente más amplio con las evaluaciones de medicamentos de la agencia. En abril, la EMA le invitó a participar en una reunión de asesoramiento científico para hablar sobre lecanemab, pero le excluyeron después de revelar que su equipo de investigación y él trabajaban con empresas que desarrollan medicamentos o pruebas de diagnóstico para enfermedades cerebrales, realizando mediciones de biomarcadores para evaluar el grado de neurodegeneración en los participantes del ensayo. Esto ha incluido trabajo de consultoría remunerado para la empresa farmacéutica Eisai, con sede en Tokio, y Biogen, una empresa de biotecnología con sede en Cambridge, Massachusetts. Estas empresas fabrican lecanemab y él les asesoró sobre el estado actual de la investigación de biomarcadores.

Sus interacciones con la EMA reflejan una cautela a la hora de solicitar asesoramiento a científicos vinculados a empresas farmacéuticas o biotecnológicas. A primera vista, esta precaución puede parecer sensata y sencilla, para evitar una toma de decisiones sesgada, pero los investigadores vinculados a la industria farmacéutica suelen estar mejor situados para evaluar nuevos medicamentos, y muchas universidades consideran que forjar vínculos con la industria es una parte clave del trabajo de un científico.

Zetterberg cree que su trabajo no le hace parcial: comparte su conocimiento y no tiene ninguna otra relación con las empresas. Su laboratorio no se beneficia cuando las empresas utilizan sus métodos. El hecho de que un fármaco sea aprobado o no es irrelevante para su trabajo y sus ingresos, por lo que no tiene ningún efecto sobre su capacidad de ofrecer asesoramiento objetivo. Si este nivel de compromiso con las empresas farmacéuticas es motivo de exclusión de la evaluación de un tratamiento, la EMA corre el riesgo de perder la aportación de científicos con experiencia directa en

el estudio de fármacos innovadores. Este sesgo sistemático contra los investigadores y médicos expertos y capaces podría retrasar la aprobación de medicamentos, porque los asesores podrían estar menos familiarizados con los últimos avances y tomar decisiones demasiado cautelosas cuando se les dice que la consideración más importante es proteger a las personas.

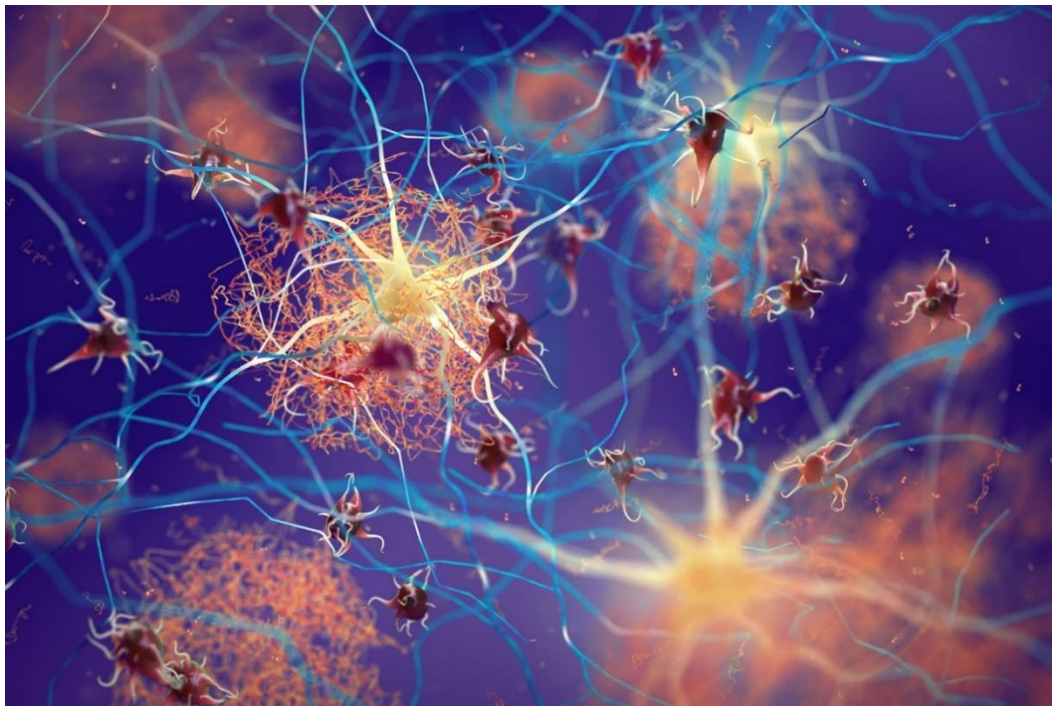
La EMA dice que no ha habido ningún cambio reciente en la política con respecto a la selección de asesores, pero que se han puesto en marcha "medidas provisionales" a raíz de una sentencia de marzo del Tribunal de Justicia de la Unión Europea. Esta sentencia determinó que la decisión de la EMA de rechazar un tratamiento para la dependencia del alcohol en 2020 podría haber estado sesgada por dos especialistas que tenían vínculos con empresas que desarrollaban productos rivales.

En vista de este contexto, se podría argumentar que la EMA tiene las manos atadas. En opinión de Zetterberg, hay otras formas de abordar esta cuestión. La solución obvia es que la política de conflictos de intereses de la EMA imite la de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). La política de la FDA establece que existe un conflicto de intereses cuando una persona tiene intereses financieros o de otro tipo que podrían verse afectados por su trabajo en el comité. Evaluar si existen tales intereses requeriría cierto trabajo por parte de la EMA, pero evita la discriminación contra investigadores y médicos que están a la vanguardia de sus campos.

La FDA no es perfecta: ha sido criticada por sus vínculos con la industria farmacéutica y algunos científicos consideraron que el lecanemab no debería haber sido aprobado en Estados Unidos, dados los riesgos. Algunos podrían pensar que el enfoque más cauteloso de la EMA es el correcto, pero la evidencia clínica que se está acumulando sugiere que la FDA tomó la decisión correcta.

Eisai ha apelado la decisión de la EMA, lo que le da a la agencia una segunda oportunidad para aprobar el lecanemab. Si no lo hace, las personas con enfermedad de Alzheimer en etapa temprana en toda Europa se verán obligadas a seguir deteriorándose hasta que ya no tengan remedio. Y si la EMA continúa endureciendo su política de conflicto de intereses, estará jugando con el futuro de muchos medicamentos para una serie de enfermedades.

Ni la EMA ni la FDA son perfectas, pero representan las dos entidades más importantes en el mundo para la aprobación de medicamentos. El que discrepen es saludable. Ningún de las dos está limpia, y la opinión de Zetterberg es sesgada e interesada.



Henrik Zetterberg. *Nature* 633, 255 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02914-4>.

APOE-4: Causa primaria de enfermedad de Alzheimer

Carol Turner y su hermano Ray Smith han visto de cerca cómo es vivir con la enfermedad de Alzheimer. En 2020, su padre murió a los 93 años en un pabellón para demencia, después de meses de ver a su familia a través de una ventana debido a la pandemia de COVID-19. Poco después, su madre mostró los síntomas: tenía problemas para dormir, no podía reconocer algunas caras y su querida receta de brownies no le salió del todo bien. Los escáneres cerebrales revelaron abundante beta amiloide, la proteína pegajosa que es un sello distintivo del Alzheimer.

Dados estos antecedentes familiares, el geriatra de su madre en la *Eastern Virginia Medical School*, en la cercana Norfolk, sabía que los hermanos podían tener un alto riesgo de padecer Alzheimer. Les indicó un ensayo clínico con un centro en la facultad de medicina que buscaba participantes para probar un tratamiento preventivo. Allí, las pruebas de ADN revelaron noticias más preocupantes. Smith, que ahora tiene 70 años, tiene dos copias de la variante genética más común (y quizás la más fascinante desde el punto de vista científico) fuertemente vinculada al Alzheimer en etapas avanzadas de la vida: APOE4. Turner, de 68 años, es portador de una copia.

La variante ha cobrado gran importancia desde que hace más de 30 años se descubrió que aumentaba drásticamente el riesgo de padecer Alzheimer. Se estima que unos 164 millones de personas en todo el mundo que son portadoras de dos copias de APOE4, una de las tres variantes del gen APOE, pueden tener un riesgo de padecer Alzheimer de aparición tardía entre ocho y 25 veces mayor que quienes sólo son portadores de la versión más común del gen, APOE3. Alrededor de 1600 millones de personas tienen una sola copia de la variante. El riesgo de padecer la enfermedad también puede aumentar, triplicarse o más, según la ascendencia de la persona.

El descubrimiento en 1993 del papel de APOE4 en el Alzheimer parecía prometer conocimientos clave sobre las raíces de esta misteriosa enfermedad, y tal vez un nuevo objetivo para el tratamiento. Pero el progreso ha sido lento. La proteína que codifica APOE, la apolipoproteína E (ApoE), desempeña muchas funciones en el cerebro, lo que dificulta distinguir cuáles son relevantes para el desarrollo de la enfermedad y por qué ciertas variantes de APOE afectan el riesgo. Pero los científicos pueden finalmente estar ganando terreno. Nuevos conocimientos sobre los efectos de APOE, así como una ola de estudios sobre versiones protectoras raras, están alimentando el interés en posibles terapias que contrarrestarían los daños de APOE4.

A estos esfuerzos se suma una nueva urgencia un estudio publicado por investigadores españoles en mayo en *Nature Medicine*, que reforzó el argumento de que APOE4 debería considerarse no solo un factor de riesgo de la enfermedad, sino una causa directa. Se descubrió que del 2% de las personas de ascendencia europea con dos copias de APOE4, el 75% mostrará acumulación de amiloide en exploraciones cerebrales (aunque no necesariamente demencia) a los 65 años. El papel de la variante en la enfermedad se ha "vuelto cada vez más claro", dice el experto en APOE4 **Yadong Huang** de los Institutos Gladstone.

Estos hallazgos han dado energía al pequeño grupo de investigadores del Alzheimer que han dedicado sus carreras a APOE4. "APOE juega un papel importante no solo en el riesgo de Alzheimer, sino también probablemente en la progresión de la enfermedad", dice el neurólogo y neurocientífico **David Holtzman** de la Universidad de Washington en St. Louis. "Es realmente fantástico que ahora la gente esté buscando formas de atacarlo".

La ApoE era conocida originalmente por su papel en la regulación del colesterol en sangre, que contribuye a la enfermedad cardiovascular. (La mayoría de las personas con la variante genética APOE2 tienen colesterol bajo y están protegidas de la enfermedad cardíaca, mientras que los portadores de APOE4 corren el mayor riesgo). Pero a principios de la década de 1990, los investigadores de la Universidad de Duke identificaron una región de ADN relacionada con un mayor

riesgo de Alzheimer de aparición tardía, que comienza después de los 65 años y es la forma más común del trastorno. El equipo de Duke y otros también descubrieron otra pista: la proteína ApoE, cuyo gen se encuentra en la región sospechosa, estaba presente en las placas amiloides sospechosas de causar daño neurológico en el Alzheimer.

Luego, en 1993, el grupo de la genetista de **Duke Margaret Pericak-Vance** identificó la variante de riesgo APOE4 comparando los genes de las personas que desarrollaron Alzheimer de aparición tardía con los de sus familiares no afectados: 234 personas de 42 familias en total.

El hallazgo, publicado en *Science*, fue anunciado como un gran avance para el campo. El neurólogo **Allen Roses**, que dirigió el equipo general que investigó la APOE en Duke, predijo en *The New York Times* que "en 10 a 15 años, tendremos una variante de riesgo APOE4 segura".

Estudios más amplios pronto revelaron que los portadores de APOE4 acumulaban más amiloide a una edad más temprana que los no portadores, mucho antes de desarrollar los síntomas de Alzheimer. El grupo de Duke y otros hicieron el descubrimiento igualmente convincente de que las personas con una o dos copias de una variante diferente, APOE2, desarrollaban poco amiloide y estaban protegidas de la enfermedad. También surgieron diferencias intrigantes basadas en la ascendencia: los riesgos para los afroamericanos con APOE4 son algo menores que para las personas con antepasados europeos, mientras que en los asiáticos orientales el riesgo es mucho mayor, hasta 25 veces mayor para las personas con dos copias, en comparación con aquellos con dos genes APOE3.

Y sin embargo, a pesar de casi 7000 artículos publicados sobre APOE4 y Alzheimer, la predicción de Roses sobre un tratamiento seguro y efectivo dirigido a la proteína sigue siendo una esperanza lejana. Esto se debe en parte a que ApoE tiene múltiples fuentes en el cerebro y diversas funciones. La proteína es producida principalmente por astrocitos, células que ayudan a nutrir y mantener las neuronas, así como por microglía, las células inmunes del cerebro. En situaciones de estrés, las neuronas también la producen.

Un trabajo que comenzó en la década de 1980 reveló que la función principal de la ApoE en el cerebro es ayudar a transportar y procesar los lípidos, vitales para la capacidad de las células de reparar daños, transmitir señales y más. La proteína se une al colesterol y otros lípidos para formar partículas que se envían a las células cerebrales, que luego las descomponen en formas que las células pueden usar.

Los estudios también demostraron que la ApoE ayuda a eliminar el amiloide, una tarea que la ApoE4, que se diferencia de la ApoE2 y la ApoE3 en solo dos aminoácidos, realiza con menor eficiencia. Los cerebros de los portadores de APOE4 no solo desarrollan más amiloide que los no portadores, sino que son menos capaces de romper las placas si se forman. También son más propensos a producir ovillos mal plegados de una proteína llamada tau que se cree que contribuye a la enfermedad. Pero esas no son las únicas vías posibles por las que APOE4 podría impulsar el Alzheimer: los investigadores también han descubierto que la proteína de la variante daña las centrales eléctricas celulares llamadas mitocondrias, hace que la barrera hematoencefálica sea más permeable a las toxinas, dificulta el transporte y el metabolismo de los lípidos y acelera la inflamación, lo que daña las neuronas.

Holtzman sospecha que, de estos muchos efectos, "probablemente solo haya unos pocos que realmente tengan un impacto importante en la enfermedad". Pero el desafío de identificar los factores relevantes y desentrañar sus mecanismos disuadió a los posibles desarrolladores de fármacos. No ayudó que los investigadores no estuvieran seguros de lo que debería hacer un tratamiento. Si la ApoE4 causaba daño porque era demasiado débil para eliminar el amiloide, una terapia ideal debería aumentar sus niveles en el cerebro. Si, por el contrario, era intrínsecamente dañina, un tratamiento debería frenarla.

Los investigadores dicen que el interés en la APOE4 también se quedó atrás porque el campo del Alzheimer estaba obsesionado con el amiloide como la principal causa de la enfermedad. “Estábamos en competencia con la hipótesis del amiloide”, en particular la noción de que la eliminación directa de las placas podría tratar la enfermedad, dice Pericak-Vance, ahora en la Universidad de Miami. Se invirtieron miles de millones de dólares en investigación pública y privada para intentar demostrar que los anticuerpos que eliminan el amiloide podrían ralentizar el Alzheimer.

Ese trabajo condujo a la aprobación en 2023 en los Estados Unidos de lecanemab, y de un segundo fármaco, donanemab, en julio, para personas con enfermedad de Alzheimer temprana. Pero los beneficios de estas terapias anti-amiloide son modestos y pueden causar efectos secundarios graves, como hinchazón y sangrado cerebral. Los portadores de APOE4 son especialmente propensos a ellos, posiblemente porque tienen más vasos sanguíneos cerebrales cargados de amiloide que se debilitan cuando se eliminan las placas.

Sin embargo, los estudios de APOE4 nunca fueron eclipsados por completo por la investigación sobre amiloide. A partir de 2018, por ejemplo, el neurocientífico del Instituto Tecnológico de Massachusetts **Li-Huei Tsai y sus colaboradores** demostraron cómo el procesamiento deficiente de lípidos en tipos de células específicas que albergan APOE4 los altera de maneras que podrían causar enfermedades. Las neuronas se vuelven hiperactivas, los astrocitos y la microglía se llenan de lípidos y son menos efectivos, y las células llamadas oligodendrocitos no pueden mantener la vaina alrededor de las fibras nerviosas.

Los estudios de variantes protectoras de APOE también han revitalizado el campo. En 2019, investigadores de la Facultad de Medicina de Harvard dirigidos por el neuropsicólogo **Yakeel Quiroz** describieron a una mujer colombiana que, como gran parte de su familia extendida, era portadora de un gen mutado poco común que casi inevitablemente causa Alzheimer alrededor de los 40 años. Sin embargo, a diferencia de muchos de sus parientes, no desarrolló problemas cognitivos hasta los 70 años, a pesar de que tenía abundante amiloide.

La explicación aparente fue otra mutación inusual, esta vez en sus dos copias de APOE3. Conocida como Christchurch por su descubrimiento en una neozelandesa con una enfermedad lipídica en 1987, la mutación hace que la ApoE sea menos eficiente en la unión a los proteoglicanos de heparán sulfato, moléculas que recubren las células cerebrales, un efecto que los investigadores pensaron que podría explicar los niveles desconcertantemente bajos de tau encontrados en el cerebro de la mujer. En junio, el mismo equipo informó en *The New England Journal of Medicine* que 27 personas con el gen de Alzheimer de la familia colombiana y solo una copia de la mutación de Christchurch se mantuvieron cognitivamente saludables 5 años más que aquellos que carecían de la mutación. El trabajo sugiere que los medicamentos futuros podrían evitar la enfermedad al imitar este cambio genético.

Los investigadores también parecen haber llegado finalmente a un consenso sobre el debate si una terapia debería aumentar o bloquear la ApoE4. El año pasado, el director del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, **Richard Hodes**, y el ex director de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), **Francis Collins**, pidieron a un grupo de trabajo de investigadores de APOE4 que revisaran las últimas evidencias.

Una pista surgió de grandes estudios sobre el Alzheimer en afroamericanos dirigidos por **Jeffery Vance**, de la Universidad de Miami, el esposo de Pericak-Vance. Su equipo descubrió que las personas que heredaron APOE4 de antepasados africanos tienen diferencias en el ADN circundante que reducen la expresión del gen en las células cerebrales en comparación con quienes lo recibieron de antepasados europeos. Eso podría explicar por qué los portadores afroamericanos de APOE4 no enfrentan un riesgo tan alto de Alzheimer como los portadores blancos. Otro estudio realizado este año dirigido por el neurólogo **Michael Greicius** en la Universidad de Stanford encontró dos individuos blancos no hispanos con una copia de APOE4 que permanecieron libres de demencia y amiloide a los

76 y 90 años, aparentemente debido a mutaciones que deshabilitaron la variante, más evidencia de que reducir la ApoE4 puede ser útil.

Después de revisar estos y otros estudios, el grupo de trabajo del NIH publicó en enero lo que Collins llama "un artículo muy completo" en *Annals of Neurology*. Concluye, dice, que, al menos en personas de ascendencia africana y europea, ApoE4 "es claramente una toxina".

Ese consenso y la riqueza de nuevos hallazgos están impulsando el trabajo sobre una variedad de estrategias para apuntar a APOE4 para tratar o prevenir el Alzheimer. Algunos equipos esperan usar una cadena de ARN para unirse y bloquear parcialmente APOE4. (Algo de ApoE puede ser necesaria para mantener la función cerebral). Estos medicamentos oligonucleótidos antisentido, inyectados en el líquido cefalorraquídeo, han sido aprobados para tratar dos enfermedades neurodegenerativas raras. El equipo de Holtzman ha informado que un medicamento antisentido dirigido a APOE podría frenar la producción de ovillos de tau y el daño cerebral en ratones con la variante APOE4. Pero bloqueó el amiloide solo si se administró por primera vez a los ratones cuando eran recién nacidos.

La bióloga química **Anastasia Khvorova** cree que se debe a que los ratones todavía producían demasiada proteína ApoE. Su equipo de la Facultad de Medicina Chan de la Universidad de Massachusetts informó a principios de este año que en ratones adultos propensos a una patología similar al Alzheimer, las cadenas cortas de doble cadena de material genético llamadas ARN interferentes pequeños, que marcan el ARN mensajero de un gen para su destrucción, pueden "silenciar la APOE en el cerebro de una manera muy potente" sin reducir los niveles necesarios fuera del cerebro, dice Khvorova. El enfoque frenó la formación de placas amiloides. Ambos enfoques farmacológicos de ARN están ahora en desarrollo por empresas.

Estos medicamentos se inyectarían en el líquido cefalorraquídeo al menos cada pocos meses. Pero algunos investigadores están explorando lo que sería un tratamiento de una sola vez que edita un gen en las células cerebrales. Como prueba de concepto, en un estudio de *Nature Neuroscience* el otoño pasado, el laboratorio de Huang demostró que los ratones recién nacidos modificados genéticamente para llevar la mutación de Christchurch en una o ambas copias de APOE4 estaban parcial o totalmente protegidos de desarrollar una patología similar al Alzheimer en la edad adulta. Un grupo dirigido por el fisiólogo **Lance Johnson**, de la Universidad de Kentucky, diseñó genéticamente un ratón para que un fármaco pudiera cambiar APOE4 por APOE2 en tipos específicos de células cerebrales. En una reunión celebrada el año pasado, informó de que realizar el cambio en la mediana edad solo en los astrocitos revirtió la acumulación de amiloide en los animales.

Un enfoque de modificación genética ha llegado a la clínica. En 2019, un grupo dirigido por el investigador de terapia genética **Ron Crystal**, de Weill Cornell Medicine, comenzó a infundir un virus que transportaba APOE2 en la columna vertebral superior de 15 pacientes que portan dos copias de APOE4 y tienen deterioro cognitivo leve o síntomas de Alzheimer. Las muestras de líquido cerebral de los primeros pacientes sugirieron que sus cerebros estaban produciendo APOE2 y menos amiloide y tau, según los informes de la reunión del equipo de Crystal, que planea compartir los resultados completos este otoño. El patrocinador del ensayo, la empresa de biotecnología Lexeo Therapeutics, también está trabajando en la introducción de un gen APOE2 con la mutación de Christchurch, y en otra terapia que añadiría APOE2 y silenciaría APOE4.

Los vectores virales más precisos que se están desarrollando y que se dirigen al cerebro podrían hacer posible inyectar un tratamiento en la sangre de una persona en lugar de en su columna vertebral. Sin embargo, modificar genéticamente el cerebro podría ser un paso costoso y extremo para los portadores de APOE4 como Turner y Smith, que son cognitivamente normales pero tienen un riesgo elevado de padecer Alzheimer.

Holtzman y su grupo han desarrollado una intervención menos drástica: un anticuerpo que se une a una forma especialmente dañina de la proteína ApoE4 y la elimina. Han demostrado que puede prevenir la patología similar al Alzheimer en ratones. El grupo de Tsai está explorando si un cóctel de medicamentos o suplementos ya aprobados podría frustrar parte del daño de APOE4 que su grupo ha observado. El equipo ha informado, por ejemplo, que el nutriente colina puede corregir el procesamiento de lípidos en astrocitos humanos cultivados con APOE4. En un pequeño ensayo en Texas, los colaboradores de Tsai están probando los efectos de los suplementos de colina en los perfiles lipídicos en el líquido cefalorraquídeo de personas cognitivamente normales con al menos una copia de APOE4.

Todo este progreso genera esperanzas para las personas que saben que son portadoras de la variante APOE4 y están ansiosas por mejorar sus probabilidades. Sus filas están creciendo rápidamente.

Hussein Yassine, investigador de Alzheimer de la Universidad del Sur de California (USC), señala que ser portador de APOE4 no es inherentemente un defecto. La variante puede ser en realidad la forma original del gen (la que tenían nuestros primeros antepasados humanos) y, de hecho, podría ofrecer ventajas. “Hay una razón por la que tanta gente lo tiene”, dice. Algunos estudios han propuesto que el APOE4 ayuda a los portadores a combatir los patógenos infantiles. Otras investigaciones incluso sugieren que los adultos jóvenes con APOE4 tienen mejor memoria espacial y otras ventajas cognitivas sutiles.

Pero también hay evidencias de que el estilo de vida sedentario y el consumo excesivo de azúcares refinados comunes entre los humanos modernos podrían exacerbar las desventajas del gen, dice Yassine. “La vida moderna no funciona para ciertas personas con APOE4”.

El consejo de los científicos para los portadores de APOE4: comer bien, hacer ejercicio, dormir lo suficiente, controlar el colesterol y la presión arterial y estimular la mente. Todos son hábitos que parecen reducir el riesgo de padecer Alzheimer en todas las personas. En el Centro de Salud Cerebral Personalizada de la USC, que se puso en marcha en 2023 expresamente para reclutar portadores de APOE4 para estudios de prevención y descubrimiento de fármacos, Yassine está planeando ensayos que prueben algunas de esas estrategias de estilo de vida. También está terminando un estudio de dosis altas de omega-3, una forma de grasa que, según algunas pruebas, protege a los portadores de APOE4 de la neuroinflamación.

Jocelyn Kaiser. The burden of a gene. Science, 12 Sept. 2024.

Las comunidades celulares revelan trayectorias del envejecimiento cerebral y la enfermedad de Alzheimer

Recientemente se ha asociado la enfermedad de Alzheimer (EA) con diversos estados celulares, pero aún no está claro cuándo y cómo estos estados afectan la aparición de la EA. **Gilad Sahar Green y colegas** utilizaron un enfoque basado en datos para reconstruir la dinámica del entorno celular del cerebro e identificaron una trayectoria que conduce a la enfermedad de Alzheimer que es distinta de otros efectos relacionados con el envejecimiento. En primer lugar, construyeron un atlas celular completo de la corteza prefrontal envejecida a partir de 1.65 millones de perfiles de secuenciación de ARN de un solo núcleo muestreados de 437 personas mayores, e identificaron subpoblaciones neuronales y gliales específicas asociadas con rasgos relacionados con la enfermedad de Alzheimer. Luego, el modelo causal priorizó dos subpoblaciones microgliales asociadas a lípidos distintas (una impulsa la proteinopatía amiloide- β mientras que la otra media el efecto de la amiloide- β en la proteinopatía tau), así como una subpoblación de astrocitos que media el efecto de la tau en el deterioro cognitivo. Para modelar la dinámica de los entornos celulares, idearon la metodología BEYOND, que identificó dos trayectorias distintas de envejecimiento cerebral, cada una definida por

cambios progresivos coordinados en ciertas comunidades celulares que conducen a (i) la demencia por enfermedad de Alzheimer o (ii) el envejecimiento cerebral alternativo. De este modo, proporcionaron una base celular para una nueva perspectiva sobre la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer que informa el desarrollo terapéutico personalizado, dirigido a diferentes comunidades celulares para individuos en el camino hacia la enfermedad de Alzheimer o hacia el envejecimiento cerebral alternativo.

Green, G.S., Fujita, M., Yang, H.S. et al. *Cellular communities reveal trajectories of brain ageing and Alzheimer's disease*. *Nature* 633, 634–645 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07871-6>.

Disección multirregional de células individuales de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia en todo el mundo, pero las vías celulares que subyacen a su progresión patológica en las regiones cerebrales siguen siendo poco conocidas. **Hansruedi Mathys, Carles A. Boix, Leyla Anne Akay, Ziting Xia, Jose Davila-Velderrain, Ayesha P. Ng, Xueqiao Jiang, Ghada Abdelhady, Kyriaki Galani, Julio Mantero, Neil Band, Benjamin T. James y más colaboradores** presentan un atlas transcriptómico unicelular de seis regiones cerebrales diferentes en el cerebro humano envejecido, que abarca 1.3 millones de células de 283 muestras de cerebro humano post mortem de 48 individuos con y sin enfermedad de Alzheimer. Se identifican 76 tipos de células, incluidos subtipos específicos de regiones de astrocitos y neuronas excitadoras y una población de interneuronas inhibitoras exclusiva del tálamo y distinta de las subclases inhibitoras canónicas. Se identifican poblaciones vulnerables de neuronas excitadoras e inhibitoras que se agotan en regiones cerebrales específicas en la enfermedad de Alzheimer, y se aportan pruebas de que la vía de señalización de Reelin está implicada en la modulación de la vulnerabilidad de estas neuronas. Se desarrolla un método escalable para descubrir módulos genéticos, que se utilizan para identificar módulos específicos de tipo celular y de región que se alteran en la enfermedad de Alzheimer y para anotar las diferencias transcriptómicas asociadas a diversas variables patológicas. Los autores identificaron un programa de astrocitos que está asociado con la resiliencia cognitiva a la patología de la enfermedad de Alzheimer, vinculando el metabolismo de la colina y la biosíntesis de poliaminas en los astrocitos con la función cognitiva preservada en etapas avanzadas de la vida. En conjunto, este estudio desarrolla un atlas regional del cerebro humano en proceso de envejecimiento y brinda información sobre la vulnerabilidad celular, la respuesta y la resiliencia a la patología de la enfermedad de Alzheimer.

Mathys, H., Boix, C.A., Akay, L.A. et al. *Single-cell multiregion dissection of Alzheimer's disease*. *Nature* 632, 858–868 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07606-7>

Enfermedad de Parkinson

A vueltas con la patogenia de la enfermedad de Parkinson

Huw R Morris, Maria Grazia Spillantini, Carolyn M Sue y Caroline H Williams-Gray revisan la patogenia de la enfermedad de Parkinson en *The Lancet*. La enfermedad de Parkinson es una afección neurodegenerativa progresiva asociada con el depósito de α -sinucleína agregada. Los conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad de Parkinson se han derivado de la genética y la patología molecular. Los estudios bioquímicos, la investigación de neuronas trasplantadas en pacientes con enfermedad de Parkinson y los estudios de modelos celulares y animales sugieren que la agregación anormal de α -sinucleína y la propagación de la patología entre el intestino, el tronco encefálico y las regiones cerebrales superiores probablemente subyacen al desarrollo y la progresión de la enfermedad de Parkinson. A nivel celular, se pueden identificar funciones mitocondriales, lisosomales y endosómicas anormales tanto en la enfermedad de Parkinson monogénica como en la esporádica, lo que sugiere múltiples enfoques terapéuticos potenciales. Estudios recientes también han puesto de relieve respuestas inmunitarias e inflamatorias maladaptativas, posiblemente desencadenadas en el intestino, que aceleran la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Aunque actualmente no existen tratamientos modificadores de la enfermedad de Parkinson, ahora tenemos una base sólida para el desarrollo de terapias neuroprotectoras racionales que esperamos que detengan la progresión de esta enfermedad neurológica discapacitante.

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

Epidemiología de la enfermedad de Parkinson

La epidemiología de la enfermedad de Parkinson muestra variaciones marcadas en el tiempo, la geografía, la etnia, la edad y el sexo. A nivel internacional, la prevalencia ha aumentado más allá de los cambios demográficos. Existen varias razones potenciales para este aumento, incluida la disminución de otras causas de muerte competitivas. No es tan seguro si la incidencia está aumentando, especialmente en mujeres o en muchos países de ingresos bajos y medios donde hay escasez de datos de alta calidad. La enfermedad de Parkinson es más frecuente en personas mayores y en hombres, y se ha sugerido que una variedad de factores ambientales explica por qué, incluida la exposición a agentes neurotóxicos. Dentro de los países, parece haber diferencias étnicas en el riesgo de enfermedad, aunque estas diferencias podrían reflejar un acceso diferencial a la atención médica. La causa de la enfermedad de Parkinson es multifactorial e involucra factores genéticos y ambientales. Se ha postulado que tanto los factores de riesgo (por ejemplo, pesticidas) como los factores de protección (por ejemplo, actividad física y tendencia a fumar) tienen un papel en la enfermedad de Parkinson, aunque el largo período prodrómico complica la elucidación de la causalidad. Tras el establecimiento de estrategias de salud pública para prevenir las enfermedades cardiovasculares y algunos cánceres, las enfermedades neurodegenerativas crónicas como la enfermedad de Parkinson y la demencia están ganando una merecida mayor prioridad. Se requieren estrategias de prevención multifacéticas que aborden la prevención primaria basada en la población, la prevención secundaria dirigida a personas de alto riesgo y las terapias modificadoras de la enfermedad de Parkinson para la prevención terciaria. Se requerirán futuras colaboraciones internacionales para triangular la evidencia de la investigación básica, aplicada y epidemiológica, mejorando así la comprensión y la prevención de la enfermedad de Parkinson a nivel global.

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

Clasificación biológica de la enfermedad de Parkinson

Con la esperanza de que los tratamientos modificadores de la enfermedad puedan dirigirse a la base molecular de la enfermedad de Parkinson, incluso antes de la aparición de los síntomas, **Günter U Höglinger, Charles H Adler, Daniela Berg, Christine Klein, Tiago F Outeiro, Werner Poewe, Ronald Postuma, Jon Stoessl y Anthony E Lang** proponen una clasificación de base biológica. Esta clasificación reconoce la complejidad y heterogeneidad de la enfermedad mediante el uso de un sistema de tres componentes (SynNeurGe): presencia o ausencia de α -sinucleína patológica (S) en los tejidos o el LCR; evidencia de neurodegeneración subyacente (N) definida por procedimientos de neuroimagen; y documentación de variantes genéticas patógenas (G) que causan o predisponen fuertemente a la enfermedad de Parkinson. Estos tres componentes están vinculados a un componente clínico (C), definido ya sea por una única característica clínica de alta especificidad o por múltiples características clínicas de menor especificidad. El uso de una clasificación biológica permitirá avances tanto en la investigación básica como en la clínica, y acercará el campo a la medicina de precisión necesaria para desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad. Los autores destacan la aplicación inicial de estos criterios exclusivamente para la investigación y reconocemos sus implicaciones éticas, sus limitaciones y la necesidad de validación prospectiva en estudios futuros.

Höglinger GU, Adler CH, Berg D, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria [published correction appears in Lancet Neurol. 2024 Mar;23(3):e7. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00048-6]. Lancet Neurol. 2024;23(2):191-204. doi:10.1016/S1474-4422(23)00404-0.

Esclerosis Múltiple

Progresos en el abordaje global de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple sigue siendo una de las causas más comunes de discapacidad neurológica en la población adulta joven (de 18 a 40 años). Nuevos hallazgos fisiopatológicos subrayan la importancia de la interacción entre la genética y el medio ambiente. Las mejoras en los criterios de diagnóstico, las directrices armonizadas para la resonancia magnética y las recomendaciones de tratamiento globalizadas han llevado a un diagnóstico más preciso y a un inicio más temprano del tratamiento inmunomodulador eficaz que antes. Comprender y captar el largo período prodrómico de la esclerosis múltiple mejoraría aún más las capacidades de diagnóstico y, por lo tanto, el inicio del tratamiento, mejorando en última instancia los resultados de la enfermedad a largo plazo. La amplia gama de medicamentos disponibles en la actualidad allanó el camino para estrategias terapéuticas personalizadas que equilibrarán la seguridad y la eficacia. La incorporación de intervenciones cognitivas, recomendaciones sobre el estilo de vida y el manejo de las comorbilidades no neurológicas podría mejorar aún más la calidad de vida y los resultados. Los desafíos futuros incluyen el desarrollo de medicamentos que se dirijan con éxito al aspecto neurodegenerativo de la enfermedad y la creación de imágenes sensibles y biomarcadores de fluidos que puedan predecir y monitorizar eficazmente los cambios de la enfermedad.

Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2024;403(10422):183-202. doi:10.1016/S0140-6736(23)01473-3

Revisión de aspectos prácticos en el manejo de Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica con desmielinización, inflamación, pérdida neuronal y gliosis (cicatrización). **Maha Haki, Haeder A Al-Biati, Zahraa Salam Al-Tameemi, Inas Sami Ali y Hany A Al-Hussaniy** revisan la fisiopatología, las causas y el tratamiento de la EM en un artículo narrativo mediante una búsqueda en Google Scholar, PubMed y Research Gate. La destrucción de los axones mielinizados en el sistema nervioso central es un elemento fisiopatológico nuclear. Esta destrucción es generada por células T inmunogénicas que producen citocinas, copiando una respuesta mediada por células T colaboradoras proinflamatorias. Las células autorreactivas del grupo de diferenciación 4+, en particular el subtipo de células T colaboradoras, se activan fuera del sistema después de las infecciones virales. Las células T colaboradoras (grupo de diferenciación 4+) son las principales iniciadoras de la destrucción de la mielina de la EM. El plan de tratamiento para las personas con EM incluye el manejo de los episodios agudos, el uso de agentes modificadores de la enfermedad para disminuir la función biológica de la EM y proporcionar alivio de los síntomas. El manejo de la espasticidad requiere fisioterapia, prescripción de medicamentos iniciales como baclofeno o gabapentina, opciones farmacológicas secundarias como tizanidina o dantroleno y tratamiento de tercera línea como benzodiazepinas. Para tratar la incontinencia urinaria, algunas opciones incluyen medicamentos anticolinérgicos como el clorhidrato de oxibutinina, antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina) y el autocateterismo intermitente. Cuando se trata de problemas intestinales, se puede intentar implementar ablandadores de heces y consumir una dieta rica en fibra. La revisión aborda las causas de la EM, la fisiopatología y examina las estrategias de tratamiento actuales, haciendo hincapié en los avances en terapias modificadoras de la enfermedad y tratamientos sintomáticos. Este análisis integral mejora la comprensión de la EM y subraya la necesidad constante de investigación para desarrollar tratamientos más efectivos.

Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. Medicine (Baltimore). 2024;103(8):e37297. doi:10.1097/MD.00000000000037297

Esclerosis múltiple y embarazo

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central de origen autoinmunitario, caracterizada por una desmielinización inflamatoria. Se presenta principalmente en mujeres en edad fértil, lo que hace que el embarazo sea una preocupación importante tanto para las pacientes con EM como para los médicos. Para ayudar a estas pacientes a lograr su deseo de embarazo, es esencial reducir las recaídas de EM durante todas las etapas del embarazo, prevenir la progresión de la EM, mitigar el impacto del tratamiento de la EM en el curso y el resultado del embarazo, y comprender en profundidad la relación entre el embarazo y la EM, así como el manejo específico y la aplicación de medicamentos relevantes para pacientes con EM en cada etapa del embarazo. Un artículo de **Yinxiang Wang, Jue Wang y Juan Feng** proporciona una actualización sobre cuestiones relacionadas con el embarazo en mujeres con EM, incluidas las recomendaciones generales para el tratamiento en cada etapa del embarazo.

Por su parte, **Sandra Vukusic, Clarisse Carra-Dalliere, Jonathan Ciron, Elisabeth Maillart** y un amplio grupo de **colaboradores** desarrollaron recomendaciones basadas en la evidencia sobre el manejo del embarazo para personas con esclerosis múltiple. El Grupo Francés de Recomendaciones en Esclerosis Múltiple (France4MS) revisó bases de datos universitarias y de PubMed (de enero de 1975 a junio de 2021). Se desarrolló el método de idoneidad RAND/UCLA para sintetizar la literatura científica y las opiniones de expertos sobre temas de atención médica; se utilizó para llegar a un acuerdo formal. Cincuenta y seis expertos en EM trabajaron en la revisión del texto completo y la redacción inicial de las recomendaciones. Un grupo de 62 especialistas en atención médica multidisciplinarios validó la

propuesta final de evidencia resumida. Se alcanzó un sólido acuerdo para las 104 recomendaciones propuestas. Abarcan diversos temas, como la planificación del embarazo, el seguimiento durante el embarazo y el posparto, las vías de parto, la analgesia o anestesia loco-regional, la prevención de recaídas posparto, la lactancia materna, las vacunas, la asistencia reproductiva, el manejo de las recaídas y los tratamientos modificadores de la enfermedad. Las recomendaciones de 2022 de la Sociedad Francesa de EM deberían ser útiles para armonizar las prácticas de asesoramiento y tratamiento durante el embarazo en personas con EM, permitiendo tomar decisiones mejores e individualizadas.

Wang Y, Wang J, Feng J. Multiple sclerosis and pregnancy: Pathogenesis, influencing factors, and treatment options. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103449. doi:10.1016/j.autrev.2023.103449.

Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler.* 2023;29(1):11-36. doi:10.1177/13524585221129472

Recomendaciones de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple: Directrices MENACTRIMS

Con la evolución de los criterios de diagnóstico y la aparición de nuevas terapias orales y parenterales para la esclerosis múltiple, la mayoría de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento actuales necesitan revisión y actualización. El diagnóstico de la EM se basa en la incorporación de hallazgos clínicos y paraclínicos para demostrar la diseminación en el espacio y el tiempo y excluir enfermedades alternativas que puedan explicar los hallazgos en cuestión. El estudio diagnóstico diferencial debe guiarse por señales de alerta clínicas y de laboratorio para evitar pruebas innecesarias. La selección adecuada de terapias para la EM es fundamental para maximizar el beneficio del paciente. Las pautas actuales revisan los criterios de diagnóstico actuales para la EM y la evidencia científica que respalda el tratamiento de las recaídas agudas, el síndrome radiológicamente aislado, el síndrome clínicamente aislado, la EM recurrente-remitente, la EM progresiva, los casos pediátricos y las mujeres embarazadas. El propósito de estas pautas es proporcionar recomendaciones prácticas y algoritmos para el diagnóstico y el tratamiento de la EM basados en la evidencia científica actual y la experiencia clínica.

Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435. doi:10.1016/j.msard.2024.105435

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Avances en patología molecular, diagnóstico y tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que es la causa más común de enfermedad de la neurona motora (EMN) de inicio en la edad adulta, se clasifica tradicionalmente como un trastorno neuromuscular porque los síntomas que presenta son causados por debilidad y atrofia muscular. Sin embargo, los descubrimientos clínicos, genéticos y moleculares de los últimos 20 años han desafiado esta convención. La ELA comparte características de la demencia frontotemporal, un grupo de trastornos neurodegenerativos que causa disfunción cognitiva, conductual y motora. Casi la mitad de todos los pacientes con ELA tienen diversos grados de deterioro cognitivo y/o conductual, y aproximadamente el 15% cumple los criterios de diagnóstico para la demencia frontotemporal. Por el

contrario, aproximadamente el 15% de los pacientes con demencia frontotemporal variante conductual y el 18% de los pacientes con afasia progresiva primaria tienen ELA. Estos trastornos también tienen una genética superpuesta, siendo la expansión de repetición de hexanucleótidos (HRE) en C9ORF72 la causa genética más común de ELA, demencia frontotemporal o ambas en personas de ascendencia europea. Además, la agregación anormal de la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva 43 (TDP-43) o el sarcoma fusionado (FUS) está presente en el citoplasma de las neuronas corticales en la ELA y la demencia frontotemporal. Como tal, la ELA es ampliamente reconocida como un trastorno neurodegenerativo complejo en el continuo demencia frontotemporal-EMN. La reconceptualización de la ELA considera que esta entidad nosológica es un trastorno neurodegenerativo complejo que también contempla la demencia frontotemporal y la EMN. La ELA en este continuo de trastornos ha permitido nuevos enfoques para comprender los mecanismos fundamentales de la enfermedad que contribuyen a la patogénesis y ha abierto nuevos caminos en los enfoques hacia la terapia. **Hristelina Ilieva, Mithila Vullaganti y Justin Kwan** proporcionan un resumen integral de la heterogeneidad clínica y genética de la ELA y los avances en patología molecular y biomarcadores, y destacan intervenciones clave que mejoran la calidad de vida.

Se estima que la prevalencia e incidencia mundial de ELA es de 4.42 por 100 000 habitantes y 1.59 por 100 000 personas-año, respectivamente, y los estudios basados en la población han mostrado una variación geográfica, con la más alta en Europa occidental (prevalencia 9.62 por 100 000 habitantes e incidencia 2.76 por 100 000 personas-año) y la más baja en el sur de Asia (prevalencia 1.57 por 100 000 habitantes e incidencia 0.42 por 100 000 personas-año). La incidencia y prevalencia de ELA son más altas en las regiones desarrolladas, y se ha observado una tendencia temporal, con un aumento de la incidencia de 0.00013 por año. La prevalencia e incidencia de ELA es más alta en hombres (prevalencia 5.96 por 100 000 habitantes; incidencia 1.91 por 100 000 personas-año) que en mujeres (prevalencia 3.90 por 100 000 habitantes; incidencia 1.36 por 100 000 personas-año).

Ilieva H, Vullaganti M, Kwan J. Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. BMJ. 2023;383:e075037. Published 2023 Oct 27. doi:10.1136/bmj-2023-075037

Espectro clínico de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se caracteriza principalmente por la pérdida progresiva de neuronas motoras, aunque existe una marcada heterogeneidad fenotípica entre los casos. La ELA típica, o "clásica", se asocia con la afectación simultánea de la neurona motora superior (NMS) y la neurona motora inferior (NMI) al inicio de la enfermedad, mientras que las formas atípicas, como la esclerosis lateral primaria y la atrofia muscular progresiva, tienen una afectación temprana y predominante en la NMS y la NMI, respectivamente. Los distintos fenotipos pueden ser tan distintivos que parecerían tener una biología diferente. Debido a que los mismos fenotipos pueden tener múltiples causas, incluidas diferentes mutaciones genéticas, puede haber múltiples mecanismos moleculares que causen ELA, lo que implica que la enfermedad es un síndrome. Por el contrario, múltiples fenotipos pueden ser causados por una única mutación genética; por lo tanto, un único mecanismo molecular podría ser compatible con la heterogeneidad clínica. El mecanismo o los mecanismos patogénicos en la ELA siguen siendo desconocidos, pero la propagación activa de la patología neuroanatómicamente es probablemente un componente primario.

Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(8):a024117. Published 2017 Aug 1. doi:10.1101/cshperspect.a024117

Biomarcadores líquidos para la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa devastadora que causa la pérdida progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores, lo que lleva a la muerte a menudo en tan solo dos a cinco años desde el inicio de la enfermedad. Actualmente, ninguna prueba puede diagnosticar definitivamente la ELA. Por lo tanto, el diagnóstico a menudo se retrasa debido a la necesidad de descartar otras enfermedades neurológicas con síntomas similares. Una vez que se realiza un diagnóstico, ahora hay tres medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) disponibles para ayudar a retrasar el deterioro funcional o prolongar la vida, pero la degeneración no se puede revertir y aún no se ha desarrollado una cura para la ELA. Se necesitan biomarcadores para esta enfermedad de manera crítica para mejorar el manejo de la ELA y el desarrollo terapéutico. Existen varias categorías de biomarcadores, y muchas de ellas podrían mejorar la atención y la investigación de la ELA. El Consejo de Liderazgo Conjunto de la FDA y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) estableció el recurso BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) para proporcionar un glosario de términos estandarizados relacionados con los biomarcadores.

Una categoría de biomarcadores, los biomarcadores de diagnóstico, son aquellos que detectan o confirman la presencia de una enfermedad u otra afección. Los biomarcadores de diagnóstico eficaces para la ELA facilitarían la identificación temprana de la enfermedad y, por lo tanto, permitirían a los pacientes comenzar a recibir tratamiento o inscribirse en ensayos clínicos en una etapa en la que las terapias podrían ser más eficaces. Los biomarcadores de diagnóstico también podrían revelar y diferenciar los subtipos de ELA, ya que la ELA es una afección clínica y fisiopatológicamente heterogénea.

En lugar de confirmar la identidad de una enfermedad después de que aparecen los síntomas clínicos, los biomarcadores de susceptibilidad/riesgo son aquellos que indican que un individuo tiene el potencial de desarrollar una enfermedad cuando las manifestaciones clínicas de la enfermedad aún no están presentes. Los mecanismos patológicos de la ELA, como muchas otras enfermedades neurodegenerativas, pueden comenzar meses o años antes del desarrollo de los síntomas. En consecuencia, la identificación de biomarcadores que detecten estos procesos durante la etapa presintomática podría proporcionar un medio para monitorizar la aparición inminente de la enfermedad en individuos con mutaciones genéticas asociadas con la ELA familiar (ELAf). Sin embargo, para los individuos asintomáticos sin factores de riesgo de ELA conocidos, los biomarcadores de susceptibilidad/riesgo para predecir la aparición de ELA esporádica (ELAs) deberían medirse de manera fácil y asequible, ya que la incidencia relativamente baja de ELAs desaconseja el uso de cualquier prueba asintomática que implique riesgo o un gasto considerable. Si los biomarcadores de susceptibilidad/riesgo identifican con precisión una mayor probabilidad de desarrollar ELA, se pueden tomar medidas preventivas para retrasar o evitar la aparición de la enfermedad.

Los biomarcadores pronósticos que predicen la gravedad y la progresión de la enfermedad serían informativos para los pacientes con ELA. Desde una perspectiva clínica, los biomarcadores pronósticos fiables ayudarían en el desarrollo del plan de atención y ayudarían a orientar las expectativas del paciente. En el caso de los ensayos clínicos, estos biomarcadores facilitarían la estratificación de los pacientes en función de las diferencias en la gravedad y la progresión de la enfermedad, de modo que, por ejemplo, los grupos de tratamiento estarían compuestos por un número igual de individuos que se espera que progresen de forma lenta o rápida.

Los biomarcadores predictivos, que identifican a los individuos que tienen más probabilidades de experimentar un efecto particular de un determinado tratamiento, también beneficiarían enormemente a los ensayos clínicos. Los biomarcadores predictivos permitirían enriquecer las

poblaciones de estudio con individuos para los que es más probable que el tratamiento sea eficaz, evitando así el enmascaramiento de la eficacia del fármaco causado por la falta de respuesta de individuos que no se espera que se beneficien del fármaco. Dado que más de 50 ensayos clínicos de fármacos modificadores de la enfermedad para la ELA han fracasado, estos biomarcadores son de vital importancia para facilitar el diseño óptimo de los ensayos y determinar las posibles razones del fracaso de los mismos.

Para medir la eficacia de los tratamientos en ensayos clínicos más allá de los resultados del paciente, como el alivio de los síntomas y la supervivencia, se pueden utilizar biomarcadores de respuesta para demostrar que se ha producido una respuesta biológica en un individuo tras la exposición al tratamiento. Entre los biomarcadores de respuesta, los biomarcadores farmacodinámicos indican la actividad molecular o fisiológica del tratamiento. Actualmente, muchos ensayos no logran determinar si el objetivo terapéutico se ha utilizado como se esperaba, por lo que los biomarcadores farmacodinámicos relacionados con los tratamientos potenciales son esenciales para comprender los resultados de los ensayos clínicos y mejorar la investigación futura.

Los biomarcadores que sirvan para cada uno de estos usos mejorarían significativamente el manejo clínico de las personas con ELA y el desarrollo de tratamientos. Lo más probable es que ningún biomarcador por sí solo satisfaga todas estas necesidades, por lo que es necesario seguir explorando diferentes marcadores. Se sugiere que muchos mecanismos patológicos están involucrados en la ELA, y estos han informado la investigación terapéutica y de biomarcadores actuales. Un proceso central para la ELA que ha sido un foco para el desarrollo de biomarcadores es la neurodegeneración, ya que la muerte de las neuronas motoras superiores e inferiores es característica de la enfermedad. Las proteínas que se liberan cuando las neuronas mueren, como los neurofilamentos y la proteína tau, se han estudiado como biomarcadores de la ELA. Otro proceso amplio que ocurre en la ELA y que se ha propuesto como una fuente de candidatos a biomarcadores es la inflamación, aunque sus posibles consecuencias como impulsores de la enfermedad siguen sin estar claras. Si bien estos dos procesos también están involucrados en muchas otras enfermedades neurodegenerativas, la proteinopatía de la proteína TAR de unión al ADN 43 (TDP-43) es un patomecanismo específico de la ELA y algunas otras enfermedades. Las inclusiones citoplasmáticas de TDP-43 son el principal sello patológico de la ELA, y gran parte de la investigación se ha centrado en cómo estos agregados pueden impulsar la pérdida de neuronas. Otras investigaciones se han centrado en la pérdida de función que se produce cuando la TDP-43 se elimina del núcleo antes de su agregación en el citoplasma o tras su formación en capas esféricas intranucleares anisotrópicas. Ambos aspectos de la patología de la TDP-43 se han aprovechado para el desarrollo de biomarcadores. Otros posibles candidatos a biomarcadores más específicos de la ELA incluyen aquellos relacionados con mutaciones genéticas asociadas con la enfermedad.

Como los biomarcadores tienen el potencial de impactar positivamente en múltiples facetas de la atención de pacientes con ELA y el desarrollo de tratamientos, se ha dirigido un esfuerzo sustancial hacia el descubrimiento de biomarcadores para ELA. Estos esfuerzos se han beneficiado del crecimiento continuo de nuestro conocimiento de los mecanismos patogénicos de la ELA y los avances en tecnologías y bioinformática. En el transcurso de más de 20 años, han surgido varios candidatos a biomarcadores de fluidos para ELA, al igual que numerosos biomarcadores no fluidos que van desde marcadores clínicos hasta marcadores radiográficos. **Katherine E. Irwin, Udit Sheth, Philip C. Wong y Tania F. Gendron** proporcionan una descripción general de los biomarcadores de fluidos más prometedores para ELA, destacan nuevas estrategias emocionantes para probar la utilidad de TDP-43, una proteína íntimamente involucrada en la patogénesis de la ELA, como un biomarcador confiable, y discuten las limitaciones actuales y las futuras vías que se están explorando para el descubrimiento de biomarcadores de ELA.

Irwin KE, Sheth U, Wong PC, Gendron TF. Fluid biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: a review. Mol Neurodegener. 2024 Jan 24;19(1):9. doi: 10.1186/s13024-023-00685-6. PMID: 38267984; PMCID: PMC10809579.

Esquizofrenia

Relaciones genéticas entre la estructura cerebral y la esquizofrenia

Los riesgos genéticos de la esquizofrenia están mediados teóricamente por los efectos genéticos en la estructura cerebral, pero no ha quedado claro qué genes están asociados tanto con la esquizofrenia como con los fenotipos corticales. **Eva-Maria Stauffer, Richard A I Bethlehem, Lena Dorfschmidt, Hyejung Won, Varun Warriar y Edward T Bullmore** accedieron a estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) de esquizofrenia (N = 69 369 casos; 236 642 controles), y de tres métricas de imágenes por resonancia magnética (MRI) (área de superficie, grosor cortical, índice de densidad de neuritas) medidas en 180 áreas corticales (N = 36 843, UK Biobank). Usando MAGMA acoplado a Hi-C, 61 genes se asociaron significativamente tanto con la esquizofrenia como con una o más métricas de MRI. El análisis del genoma completo con mínimos cuadrados parciales demostró una covariación genética significativa entre la esquizofrenia y el área o grosor de la mayoría de las regiones corticales. La similitud genética entre las áreas corticales estaba fuertemente acoplada a su covarianza fenotípica, y la covariación genética entre la esquizofrenia y los fenotipos cerebrales era más fuerte en los centros de las redes de covarianza estructural. Los genes asociados pleiotrópicamente se enriquecieron para los procesos de desarrollo neurológico y se concentraron posicionalmente en los cromosomas 3p21, 17q21 y 11p11. El análisis de aleatorización mendeliana indicó que la variación determinada genéticamente en un área cortical cingulada posterior podría ser causal de esquizofrenia. Los análisis paralelos de GWAS sobre el trastorno bipolar, la enfermedad de Alzheimer y la altura mostraron que la asociación pleiotrópica con las métricas de la resonancia magnética era más fuerte para la esquizofrenia en comparación con otros trastornos.

Stauffer EM, Bethlehem RAI, Dorfschmidt L, Won H, Warriar V, Bullmore ET. The genetic relationships between brain structure and schizophrenia. Nat Commun. 2023;14(1):7820. Published 2023 Nov 28. doi:10.1038/s41467-023-43567-7

Incidencia, prevalencia y carga mundial de esquizofrenia

La esquizofrenia contribuye sustancialmente a la carga de trastornos mentales. Se han publicado estimaciones epidemiológicas y de la carga de esquizofrenia en algunos países, pero faltan estimaciones actualizadas de prevalencia, incidencia y discapacidad relacionada con la esquizofrenia a nivel mundial. **Marco Solmi, Georgios Seitidis, Dimitris Mavridis, Christoph U Correll y colegas** presentan datos del estudio *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* y los analizan de manera crítica, centrándose en los cambios temporales en la prevalencia, la incidencia y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) de la esquizofrenia a nivel mundial. Entre 1990 y 2019, la prevalencia bruta de esquizofrenia (14.2 a 23.6 millones), la incidencia (941 000 a 1.3 millones) y los AVAD (9.1 a 15.1 millones) aumentaron en más del 65%, el 37% y el 65% respectivamente, mientras que las estimaciones estandarizadas por edad se mantuvieron estables a nivel mundial. En los países con un índice sociodemográfico (SDI) alto, tanto la prevalencia como los AVAD aumentaron, mientras que en aquellos con un SDI bajo, la incidencia estandarizada por edad disminuyó y los AVAD se mantuvieron estables. La relación hombre/mujer de la carga de esquizofrenia se ha mantenido estable en la población general durante los últimos 30 años (es decir, M/F = 1.1), pero disminuyendo de los grupos de edad más jóvenes a los de mayor edad (la prevalencia bruta en mujeres es mayor que en hombres después de los 65 años, los hombres tienen una edad de inicio más temprana y las mujeres una mayor esperanza de vida). Los resultados de este trabajo sugieren que la prevalencia bruta, la incidencia y la carga de esquizofrenia han aumentado desde 1990. Las estimaciones ajustadas por edad no se redujeron. La detección de la esquizofrenia en países con un índice de desarrollo social bajo es subóptima, y su prevención y tratamiento en países con un índice de desarrollo social alto

debería mejorarse, considerando su creciente prevalencia. La proporción de sexos en la esquizofrenia se invierte a lo largo de la vida, lo que sugiere una edad de inicio y supervivencia diferente según el sexo. Sin embargo, las estimaciones de prevalencia y carga de esquizofrenia probablemente estén subestimadas. El GBD no explica la mortalidad por esquizofrenia (y otros trastornos mentales, aparte de la anorexia nerviosa).

Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. Mol Psychiatry. 2023;28(12):5319-5327. doi:10.1038/s41380-023-02138-4

Multimorbilidad y etiología de la esquizofrenia

A. Szoke, B. Pignon, O. Godin y colegas realizaron un estudio global de la multimorbilidad en la esquizofrenia, especialmente de la asociación con afecciones físicas. Los factores del estilo de vida y la medicación relacionados con la esquizofrenia son solo parte de la explicación del aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares, metabólicos y pulmonares y algunos cánceres. Las asociaciones positivas con los trastornos autoinmunes (con excepción de la artritis reumatoide) y la epilepsia son vías prometedoras de investigación, pero hasta la fecha no se han explotado por completo. Lo mismo se aplica a la comorbilidad negativa observada en la artritis reumatoide y algunos cánceres (por ejemplo, el de próstata). En conjunto, el estudio sugiere que la mayoría de las afecciones exploradas tienen una prevalencia diferente en la esquizofrenia que en la población general por influencia de factores inmunológicos y genéticos, de las hormonas sexuales y de factores de variabilidad más generales.

Szoke A, Pignon B, Godin O, et al. Multimorbidity and the Etiology of Schizophrenia. Curr Psychiatry Rep. 2024;26(5):253-263. doi:10.1007/s11920-024-01500-9

Un programa concertado de neuronas y astrocitos se deteriora con el envejecimiento y en la esquizofrenia

Los cerebros humanos varían entre las personas y a lo largo del tiempo; dicha variación aún no se entiende en términos celulares. **Emi Ling, James Nemesh, Melissa Goldman, Nolan Kamitaki, Nora Reed, Robert E Handsaker y colegas** describen una relación entre las neuronas corticales de las personas y los astrocitos corticales. Utilizaron la secuenciación de ARN de un solo núcleo para analizar la corteza prefrontal de 191 donantes humanos de entre 22 y 97 años, incluidos individuos sanos y personas con esquizofrenia. El análisis de factores latentes de estos datos reveló que, en las personas cuyas neuronas corticales expresaban con mayor fuerza genes que codificaban componentes sinápticos, los astrocitos corticales expresaban con mayor fuerza genes distintos con funciones sinápticas y genes para sintetizar colesterol, un componente de las membranas sinápticas suministrado por los astrocitos. A esta relación la llamaron programa sináptico de neuronas y astrocitos (SNAP, por sus siglas en inglés). En la esquizofrenia y el envejecimiento (dos afecciones que implican una disminución de la flexibilidad y la plasticidad cognitivas), las células que se despojaron del SNAP (astrocitos, neuronas glutamatérgicas (excitadoras) y neuronas GABAérgicas (inhibidoras)) mostraron una expresión reducida del SNAP en los grados correspondientes. Los distintos componentes astrocíticos y neuronales del SNAP implicaban genes en los que se concentraban fuertemente los factores de riesgo genéticos para la esquizofrenia. El SNAP, que varía cuantitativamente incluso entre personas sanas de edad similar, puede ser la base de muchos aspectos de las diferencias interindividuales humanas normales y puede ser un punto importante de convergencia para múltiples tipos de fisiopatología.

Ling E, Nemesh J, Goldman M, et al. A concerted neuron-astrocyte program declines in ageing and schizophrenia. Nature. 2024;627(8004):604-611. doi:10.1038/s41586-024-07109-5

Depresión

Expansión de la red de prominencia frontoestriatal en individuos con depresión

Décadas de estudios de neuroimagen han mostrado diferencias modestas en la estructura y conectividad cerebral en la depresión, obstaculizando los conocimientos mecanicistas o la identificación de factores de riesgo para la aparición de la enfermedad. Además, mientras que la depresión es episódica, existen pocos estudios de neuroimagen longitudinales, lo que limita la comprensión de los mecanismos que impulsan las transiciones del estado de ánimo. El campo emergente del mapeo funcional de precisión ha utilizado datos de neuroimagen longitudinales de muestreo denso para mostrar diferencias conductualmente significativas en la topografía y la conectividad de la red cerebral entre y en individuos sanos, pero este enfoque no se ha aplicado en la depresión. **Charles J. Lynch y colegas**, utilizando el mapeo funcional de precisión y varias muestras de individuos de muestreo profundo, encontraron que la red de saliencia frontoestriatal se expande casi al doble en la corteza de la mayoría de los individuos con depresión. Este efecto fue replicable en varias muestras y causado principalmente por cambios en los límites de la red, con tres modos distintos de invasión que ocurren en diferentes individuos. La expansión de la red de saliencia fue estable a lo largo del tiempo, no se vio afectada por el estado de ánimo y fue detectable en niños antes del inicio de la depresión más tarde en la adolescencia. Los análisis longitudinales de individuos examinados hasta 62 veces durante 1.5 años identificaron cambios en la conectividad de los circuitos frontoestriales que rastreaban fluctuaciones en síntomas específicos y predecían futuros síntomas de anhedonia. En conjunto, estos hallazgos identifican una topología de red cerebral similar a un rasgo que puede conferir riesgo de depresión y cambios en la conectividad dependientes del estado de ánimo en los circuitos frontoestriales que predicen la aparición y remisión de síntomas depresivos con el tiempo.

Lynch, C.J., Elbau, I.G., Ng, T. et al. *Frontostriatal salience network expansion in individuals in depression*. *Nature* 633, 624–633 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07805-2>.

Cambios cerebrales en la depresión juvenil

Las regiones del cerebro de los jóvenes con depresión grave se ven alteradas de forma diferente a las de los adultos con esta afección. Un megaaanálisis de escáneres cerebrales mostró que la conectividad era más fuerte en algunas partes del cerebro de las personas de entre 12 y 25 años con trastorno depresivo mayor que en las personas sin este trastorno, y más débil en otras. La conectividad en el área del cerebro asociada con los pensamientos internalizados era particularmente fuerte. Si bien hay cierta superposición con las interrupciones de conectividad que vemos en adultos, también hay interrupciones de circuitos únicas y específicas que solo vemos en jóvenes con depresión.

El trastorno depresivo mayor (TDM) representa la principal causa de discapacidad de salud mental para los jóvenes en todo el mundo, pero sigue siendo poco comprendido. Investigaciones previas de neuroimagen han indicado alteraciones en la conectividad de los circuitos cerebrales en el TDM juvenil; sin embargo, los hallazgos han sido inconsistentes. Esto puede estar relacionado con limitaciones en el tamaño de la muestra y la heterogeneidad muestral y metodológica. En un esfuerzo por delinear marcadores neurobiológicos robustos del TDM juvenil, **Nga Yan Tse, Aswin Ratheesh, Ye Ella Tian, Colm G. Connolly, Christopher G. Davey, Saampras Ganesan, Ian H. Gotlib, Ben J. Harrison** y un nutrido grupo de **colaboradores** realizaron un megaaanálisis basado en datos de todo el conectoma de la conectividad funcional en estado de reposo en 810 individuos jóvenes en 7 cohortes independientes con un diseño transversal y de casos y controles. En comparación con individuos de comparación sanos (n = 370), el TDM juvenil (n = 440) se asoció con alteraciones significativas en la conectividad de áreas cerebrales densamente conectadas (hubs), ancladas en el modo

predeterminado y las redes de atención dorsal y ventral. De manera crítica, la conectividad funcional dentro de estas redes se asoció significativamente con la gravedad de los síntomas de depresión ($r = -0,46$ para las regiones hipoconectadas y $r = 0,53$ para las regiones hiperconectadas; ambos valores $P < 0,001$), lo que indica la relevancia clínica de las alteraciones de la conectividad funcional. Además, los análisis de aprendizaje automático demostraron que el estado de diagnóstico individual (AUC = 73.1%) y la gravedad clínica ($r = 0,14$, $P = 0,008$) se podían predecir sobre la base de la conectividad funcional únicamente en datos no observados utilizando la validación cruzada de dejar un sitio fuera. En conjunto, este trabajo representa un primer paso importante hacia la caracterización robusta de la base neurobiológica de la depresión juvenil. Los autores demuestran la relevancia clínica de la conectividad cerebral en la depresión juvenil y destacan un papel crítico de las regiones centrales funcionales, especialmente las localizadas en el modo predeterminado y las redes de atención dorsal y ventral en el TDM juvenil.

Tse, N.Y., Ratheesh, A., Tian, Y.E. et al. A mega-analysis of functional connectivity and network abnormalities in youth depression. Nat. Mental Health (2024). <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00309-y>

Trastorno de Estrés Postraumático

Neuroimagen en adolescentes: trastorno de estrés postraumático y riesgo de trastornos por consumo de sustancias

El trauma en la infancia y la adolescencia tiene consecuencias negativas a largo plazo en el desarrollo cerebral y el comportamiento y aumenta el riesgo de trastornos psiquiátricos. Entre ellos, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) durante la adolescencia ilustra la conexión entre el trauma y el abuso de sustancias, ya que los adolescentes pueden utilizar sustancias para hacer frente al TEPT. El abuso de drogas puede, a su vez, conducir a neuroadaptaciones en los procesos de aprendizaje que facilitan la consolidación de recuerdos traumáticos que perpetúan el TEPT. Esto refleja, además de las modificaciones genéticas y epigenéticas comunes, la superposición de la participación de los neurocircuitos desencadenada por el estrés y el abuso de drogas, que incluye cambios estructurales y funcionales en las regiones límbicas del cerebro y las redes de prominencia, modo predeterminado y frontoparietal. Se necesitan estrategias efectivas para prevenir el TEPT a fin de limitar las consecuencias negativas asociadas con el desarrollo posterior de un trastorno por consumo de sustancias (SUD). **Yasameen Etami, Christina Lildharrie, Peter Manza, Gene-Jack Wang y Nora D Volkow** examinan el vínculo entre el TEPT y los SUD, junto con los efectos resultantes en la memoria, centrándose en la conexión entre el desarrollo de un SUD en personas que lucharon contra el TEPT en la adolescencia. La neuroimagen ha surgido como una herramienta poderosa para proporcionar información sobre los mecanismos cerebrales subyacentes a la conexión del TEPT en la adolescencia y el desarrollo de SUD.

Etami Y, Lildharrie C, Manza P, Wang GJ, Volkow ND. Neuroimaging in Adolescents: Post-Traumatic Stress Disorder and Risk for Substance Use Disorders. Genes (Basel). 2023;14(12):2113. Published 2023 Nov 23. doi:10.3390/genes14122113

Trastorno de estrés postraumático en la epilepsia

La epilepsia, una enfermedad neurológica crónica caracterizada por convulsiones impredecibles, plantea desafíos considerables, entre ellos la discapacidad, el estigma y el aumento de la mortalidad. Las comorbilidades psiquiátricas son frecuentes en el 20-30% de los pacientes con epilepsia, en particular los trastornos del estado de ánimo o de ansiedad, los síntomas psicóticos y los trastornos

de la personalidad. El trauma y las adversidades infantiles son factores de riesgo fundamentales para la psicopatología, pero el vínculo entre el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la epilepsia sigue sin explorarse. **Chiara Pepi, Mattia Mercier, Licia Salimbene, Cristina Galati, Nicola Specchio y Luca de Palma** realizaron un metanálisis para establecer estimaciones actualizadas de la prevalencia del TEPT entre las personas con epilepsia. Se incluyeron quince estudios que comprendían 996 pacientes con epilepsia. La prevalencia general agrupada del TEPT en pacientes con epilepsia fue del 18%. En particular, los pacientes con epilepsia mostraron un riesgo tres veces mayor de desarrollar TEPT en comparación con la población general. El análisis de subgrupos reveló una mayor prevalencia de TEPT en estudios no controlados (25%) en comparación con estudios controlados (14%). Además, los pacientes con convulsiones psicógenas no epilépticas (CPNE) demostraron una mayor prevalencia de TEPT que los pacientes con epilepsia, con un riesgo tres veces mayor en los controles sanos en comparación con los controles con CPNE. Si bien la prevalencia de género no afectó significativamente la aparición de TEPT, la epilepsia resistente a los medicamentos no se correlacionó con la prevalencia de TEPT. Además, la edad de inicio de la epilepsia no mostró una correlación significativa con la prevalencia de TEPT. Este metanálisis destaca la importante carga que supone el trastorno de estrés postraumático entre los pacientes con epilepsia, que puede atribuirse a la naturaleza traumática de las convulsiones y al estigma crónico asociado a la epilepsia. La mejora del reconocimiento y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas, en particular el trastorno de estrés postraumático, son fundamentales en las vías de atención de la epilepsia para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Pepi C, Mercier M, Salimbene L, Galati C, Specchio N, de Palma L. Post-Traumatic Stress-Disorder in Epilepsy: Meta-analysis of current evidence. Epilepsy Behav. 2024;157:109833. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109833

Trastornos del Sueño

Impacto de los trastornos del sueño y el sueño alterado en la salud cerebral

La evidencia acumulada respalda un vínculo entre los trastornos del sueño, el sueño alterado y la salud cerebral adversa, que abarca desde el accidente cerebrovascular hasta la enfermedad cerebrovascular subclínica y los resultados cognitivos, incluido el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Los trastornos del sueño, como la respiración alterada durante el sueño (p. ej., apnea obstructiva del sueño) y otras alteraciones del sueño, algunas de las cuales también se consideran trastornos del sueño (p. ej., insomnio, fragmentación del sueño, trastornos del ritmo circadiano y duración extrema del sueño), se han asociado con una salud cerebral adversa. La comprensión del papel causal de los trastornos y alteraciones del sueño en el desarrollo de una salud cerebral adversa se complica por el desarrollo común de trastornos del sueño entre personas con enfermedades neurodegenerativas. Además del papel de los trastornos del sueño en el accidente cerebrovascular y la lesión cerebrovascular, las hipótesis mecanicistas que vinculan el sueño con la salud cerebral y los datos de biomarcadores (basados en sangre, líquido cefalorraquídeo e imágenes) sugieren vínculos directos con la patología específica de la enfermedad de Alzheimer. Estos mecanismos potenciales y la creciente comprensión del "sistema glinfático", y el reconocimiento de la importancia del sueño en la recuperación posterior al accidente cerebrovascular, también respaldan una base biológica para las conexiones indirectas (a través del empeoramiento de la enfermedad vascular) y directas (a través de efectos específicos en la neuropatología) entre los trastornos del sueño y la salud cerebral. Dada la evidencia prometedora de los beneficios del tratamiento y la prevención, los trastornos y alteraciones del sueño representan objetivos potenciales para el tratamiento temprano que puede mejorar la salud cerebral en general. **Rebecca F Gottesman, Pamela L Lutsey, Helene Benveniste, Devin L Brown, Kelsie M Full, Jin-Moo**

Lee, Ricardo S Osorio, Matthew P Pase, Nancy S Redeker, Susan Redline, Adam P Spira, el Consejo de Accidentes Cerebrovasculares de la Asociación Estadounidense del Corazón, el Consejo de Enfermería Cardiovascular y de Accidentes Cerebrovasculares; y el Consejo de Hipertensión han hecho una declaración científica en la que analizan la evidencia que respalda una asociación entre los trastornos y alteraciones del sueño y la mala salud cerebral, que abarca desde el accidente cerebrovascular hasta la demencia, y las oportunidades para la prevención y el tratamiento temprano.

Gottesman RF, Lutsey PL, Benveniste H, et al. Impact of Sleep Disorders and Disturbed Sleep on Brain Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Stroke. 2024;55(3):e61-e76. doi:10.1161/STR.0000000000000453

Trastornos de Adicción

La FDA rechaza el éxtasis como terapia: El futuro de los Psicodélicos

La decisión de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) de rechazar el MDMA, también conocido como éxtasis, como tratamiento psiquiátrico sorprendió a muchos investigadores. Lykos Therapeutics, la empresa que ha estado probando el MDMA, planea pedir a la FDA que reconsidere la decisión, pero los científicos ahora se preguntan qué significará la decisión de la agencia para otras posibles terapias psicodélicas.

En un comunicado de prensa publicado el 9 de agosto, Lykos, con sede en San José, California, dijo que la FDA había enviado una carta solicitando que la empresa realice otro ensayo a gran escala del fármaco en personas con trastorno de estrés postraumático (TEPT) y vuelva a presentar su solicitud.

“La solicitud de la FDA de que se realice otro estudio es profundamente decepcionante”, dijo la directora ejecutiva de Lykos, Amy Emerson, en el comunicado de prensa, y agregó que la compañía planea trabajar con la agencia para “resolver los desacuerdos científicos”. Realizar otro estudio “llevaría varios años”, dijo, y agregó que Lykos ya ha abordado muchas de las preocupaciones de la FDA.

En un correo electrónico a *Nature*, Lykos se negó a proporcionar la carta completa que detalla las preocupaciones específicas de la agencia y dirigió al equipo de noticias a su comunicado de prensa. Los expertos dicen que sin acceso a la carta, es difícil determinar por qué la FDA tomó la decisión que tomó. “Realmente nos basamos en información incompleta”, dice **Mason Marks**, que estudia la política de medicamentos en la Universidad Estatal de Florida en Tallahassee, y agregó que estaba “un poco sorprendido” por la decisión de la agencia.

Pero Marks señala que la FDA suele seguir el consejo de sus comités asesores independientes, y el que evaluó el MDMA en junio votó abrumadoramente en contra de aprobar el fármaco, citando problemas con el diseño de los ensayos clínicos que, según los asesores, dificultaban determinar la seguridad y eficacia del fármaco. Una preocupación era la dificultad de realizar un verdadero estudio controlado con placebo con un alucinógeno: alrededor del 90% de los participantes en los ensayos de Lykos adivinaron correctamente si habían recibido el fármaco o un placebo, y la expectativa de que el MDMA tuviera un efecto podría haber influido en su percepción de si trataba sus síntomas.

Otra preocupación era la estrategia de Lykos de administrar el fármaco junto con la psicoterapia. **Rick Doblin**, fundador de la Asociación Multidisciplinaria para Estudios Psicodélicos (MAPS), la organización sin fines de lucro que creó Lykos, ha dicho que cree que los efectos del fármaco son

inseparables de la terapia guiada. Se cree que el MDMA ayuda a las personas con TEPT a ser más receptivas y abiertas a revisar los eventos traumáticos con un terapeuta. Pero como la FDA no regula la psicoterapia, la agencia y el panel asesor tuvieron dificultades para evaluar esta afirmación. “Fue un intento de encajar una clavija cuadrada en un agujero redondo”, dice Marks.

Aún no está claro cómo afectará la decisión de la agencia a futuras solicitudes de otros psicodélicos en ensayos de última etapa para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluida la *psilocibina* (el ingrediente activo de los hongos mágicos) y la dietilamida del ácido lisérgico, también conocida como LSD. **Boris Heifets**, un anestesiólogo de la Universidad de Stanford en California que estudia los psicodélicos, duda de que las empresas que desarrollan estos medicamentos incluyan un componente de psicoterapia en su presentación a la FDA.

Glenn Cohen, un especialista en bioética y derecho de la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts, dice que algunas empresas ya parecen estar alejándose de la psicoterapia como parte de sus protocolos de tratamiento. Compass Pathways, en Londres, que está llevando a cabo un ensayo de fase III de *psilocibina* como tratamiento para la depresión, afirma que la psicoterapia no es un componente del ensayo. Y atai Life Sciences, en Berlín, está excluyendo a cualquier persona que haya comenzado recientemente la psicoterapia de participar en su ensayo de última etapa del psicodélico dimetiltriptamina (DMT) para la depresión. Estudiar los efectos de los psicodélicos de forma aislada podría facilitar el proceso de revisión de la FDA, afirma Cohen, aunque este enfoque “es contrario a la ética de muchos que han estado presionando para la aprobación y aceptación de estas sustancias”.

Algunas de las preocupaciones en torno al MDMA parecen ser específicas de MAPS y Lykos. Una investigación publicada en mayo por el Instituto de Revisión Clínica y Económica, una organización sin fines de lucro, en Boston, Massachusetts, afirmó que los terapeutas de Lykos presionaron a los participantes del estudio para que informaran solo de los resultados positivos y que la defensa de la droga por parte de sus empleados afectó el juicio de los participantes. Otra controversia involucró a un terapeuta sin licencia que trabajaba para MAPS en un centro de ensayos en Canadá: el terapeuta fue demandado por agredir sexualmente a un participante que estaba bajo la influencia de la droga.

No está claro si la FDA está investigando estas controversias o en qué medida influyeron en su decisión. Pero otros están tomando medidas. El 10 de agosto, la revista *Psychopharmacology* se retractó de tres artículos publicados por Lykos debido a “violaciones del protocolo que equivalen a una conducta poco ética” en el centro canadiense. La revista dijo que los autores no habían revelado los problemas a *Psychopharmacology* y habían incluido de manera inapropiada datos recopilados en este centro.

Los estudios retractados no son los dos ensayos de fase III en los que se basó la FDA para evaluar la eficacia del fármaco. Los datos de estos ensayos se publicaron en *Nature Medicine* en 2021 y 2023. En un comunicado, un portavoz de la revista dijo que no está tomando ninguna medida en este momento, pero “por supuesto, seguirá de cerca la evolución del caso y reevaluará los artículos si llega nueva información a nuestro conocimiento”.

Mientras tanto, los investigadores están decepcionados de que el MDMA siga siendo ilegal en Estados Unidos, lo que dificulta enormemente su estudio como terapia psiquiátrica. Los reguladores australianos anunciaron el año pasado que comenzarían a permitir que los psiquiatras prescribieran el fármaco para el trastorno de estrés postraumático y otras afecciones. La aprobación de la FDA no habría legalizado el fármaco en Estados Unidos: solo Lykos habría podido administrar su fórmula patentada utilizando un protocolo específico. Pero “habría sido suficiente”, dice Heifets, para permitir a los investigadores estudiar los efectos del fármaco con menos burocracia. “Obtener el tipo de evidencia que la gente quiere seguirá siendo extremadamente difícil”.

Perspectiva epigenética de adicción a drogas

La adicción a las drogas es una enfermedad compleja afectada por numerosos factores genéticos y ambientales. Las regiones cerebrales en la vía de recompensa, las adaptaciones neuronales, las interacciones genéticas y epigenéticas que causan la mejora o represión transcripcional de múltiples genes inducen diferentes fenotipos de adicción de duración variable. El consumo adictivo de drogas causa alteraciones epigenéticas y, de manera similar, los cambios epigenéticos inducidos por el medio ambiente pueden promover la adicción. Los mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN y modificaciones postraduccionales como la metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitilación, sumoilación, dopaminilación y crotonilación de histonas, y la ADP-ribosilación. Los ARN no codificantes también inducen cambios epigenéticos. **Arunkumar Singh Koijam, Kabrambam Dasanta Singh, Bunindro Singh Nameirakpam, Reena Haobam y Yallappa Rajashekar** revisaron las áreas mencionadas anteriormente y destacan la necesidad de explorar los epifármacos como una alternativa de tratamiento y un complemento, considerando el éxito limitado de las estrategias actuales de tratamiento de la adicción. Los complejos de edición del epigenoma han sido últimamente eficaces en los sistemas eucariotas. Las técnicas de escisión dirigida del ADN, como el sistema CRISPR-Cas9, los complejos CRISPR-dCas9, las nucleasas efectoras similares a activadores de la transcripción (TALEN) y las nucleasas de dedos de zinc (ZFN), se han explotado como plataformas de reconocimiento o anclaje de ADN dirigidas, fusionadas con proteínas escritoras o borradoras epigenéticas y administradas mediante métodos de transfección o transducción. Se ha observado la eficacia de los epifármacos en diversas enfermedades neuropsiquiátricas y los resultados iniciales en el tratamiento de la adicción con organismos modelo son notables. Los epifármacos representan una alternativa prometedora para el tratamiento de la adicción.

Koijam AS, Singh KD, Nameirakpam BS, Haobam R, Rajashekar Y. Drug addiction and treatment: An epigenetic perspective. Biomed Pharmacother. 2024;170:115951. doi:10.1016/j.biopha.2023.115951

Microglía en neuroinmunofarmacología y adicción a drogas

La adicción a las drogas es una enfermedad crónica y debilitante que se considera un problema de salud global. Varios tipos de células en el cerebro están involucradas en la progresión de la adicción a las drogas. Recientemente, se ha propuesto la hipótesis xenobiótica, que enmarca las sustancias de abuso como moléculas exógenas a las que el sistema inmunológico responde como "invasores" extraños, lo que desencadena respuestas inflamatorias protectoras. Un cuerpo emergente de literatura revela que la microglía, las células inmunes residentes primarias en el cerebro, desempeñan un papel importante en la progresión de la adicción. Los ciclos repetidos de administración de drogas causan una inducción progresiva y persistente de neuroinflamación mediante la liberación de citocinas proinflamatorias microgliales y sus productos metabólicos. Esto contribuye a la adicción a las drogas a través de la modulación de la función neuronal. **Hongyuan Li, Linda R Watkins y Xiaohui Wang** estudian el papel de la microglía en la etiología de la adicción a las drogas; analizan los estados dinámicos de la microglía y la evidencia correlativa y causal que vincula la microglía con la adicción a las drogas; y revisan los posibles mecanismos de cómo la microglía detecta los estímulos relacionados con las drogas y modula el estado de adicción y cómo las terapias antiinflamatorias dirigidas a la microglía afectan a la adicción. Comprender el papel de la microglía en la adicción a las drogas puede ayudar a desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para luchar contra este devastador desafío social.

Li H, Watkins LR, Wang X. Microglia in neuroimmunopharmacology and drug addiction. Mol Psychiatry. 2024;29(6):1912-1924. doi:10.1038/s41380-024-02443-6

Trastornos Cerebrovasculares

Los inflammasomas que detectan el ADN causan accidentes cerebrovasculares ateroscleróticos recurrentes

El riesgo de eventos recurrentes tempranos después de un accidente cerebrovascular sigue siendo alto a pesar de los estudios de estrategias de prevención secundaria. El riesgo es particularmente alto en pacientes con aterosclerosis, con más del 10% de los pacientes experimentando eventos recurrentes tempranos. Sin embargo, a pesar de la enorme carga médica de este fenómeno clínico, los mecanismos subyacentes que conducen al aumento del riesgo vascular y al accidente cerebrovascular recurrente son en gran parte desconocidos. **Jiayu Cao y colegas**, utilizando un nuevo modelo de ratón de isquemia recurrente inducida por accidente cerebrovascular, demostraron que el accidente cerebrovascular conduce a la activación del inflammasoma AIM2 en placas ateroscleróticas vulnerables a través de un aumento del ADN libre de células circulantes. La inflamación de la placa aumentada después del accidente cerebrovascular resulta en desestabilización de la placa y aterotrombosis, que finalmente conduce a una embolia arterioarterial y un accidente cerebrovascular recurrente dentro de los días posteriores al accidente cerebrovascular índice. Confirmaron los pasos clave de la desestabilización de la placa también después del infarto de miocardio experimental y en muestras de placa de la arteria carótida de pacientes con accidente cerebrovascular agudo. La NETosis rápida de neutrófilos se identificó como la principal fuente de ADN libre de células después del accidente cerebrovascular y el NET-ADN como el agente causal que conduce a la activación del inflammasoma AIM2. La neutralización del ADN libre de células mediante el tratamiento con DNasa o la inhibición de la activación del inflammasoma redujeron la tasa de recurrencia de ACV después de un ACV experimental. Estos hallazgos presentan una explicación para la alta tasa de recurrencia después de eventos isquémicos incidentales en pacientes con aterosclerosis. Los mecanismos detallados descubiertos aquí proporcionan objetivos terapéuticos clínicamente inexplorados para los que los autores demostraron una alta eficacia para prevenir eventos recurrentes. El objetivo de la activación del inflammasoma mediada por ADN después de una lesión tisular remota representa una vía prometedora para un mayor desarrollo clínico en la prevención de eventos recurrentes tempranos.

Cao, J., Roth, S., Zhang, S. et al. *DNA-sensing inflammasomes cause recurrent atherosclerotic stroke*. *Nature* 633, 433–441 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07803-4>.

Asociación entre enfermedad cerebrovascular y trastornos neurocognitivos perioperatorios

Estudios previos han demostrado que los pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) tienen un riesgo significativamente mayor de deterioro cognitivo o demencia; sin embargo, la asociación entre la ECV preoperatoria y los trastornos neurocognitivos perioperatorios (DNP) sigue sin estar clara. **Lan Feng, Yuanhui Liu, PengFei Li, Hengjun Wan, Xiren Deng, Tingting Wang, Hong Fu y Xiaoxia Duan** exploraron la correlación entre la ECV preoperatoria y los DPP, y analizaron la regresión logística y las curvas ROC (*receptor operating characteristic*) para construir un modelo de predicción clínica de DPP.

Este estudio de cohorte retrospectivo evaluó a 13 899 pacientes quirúrgicos de un hospital integral a gran escala entre enero de 2021 y enero de 2022 para explorar la asociación entre la ECV preoperatoria y los DPP, con seguimiento para monitorizar la supervivencia posoperatoria hasta el 28 de febrero de 2023, a menos que el paciente falleciera. Los participantes del estudio comprendieron a todos los pacientes hospitalizados de los departamentos de Cirugía Ósea y Articular, Cirugía de Columna, Urología, Cirugía Hepatobiliar, Cirugía Gastrointestinal y Cirugía Torácica. Los pacientes se

clasificaron en dos grupos: el grupo de ECV con diagnóstico confirmado y el grupo de enfermedad no cerebrovascular. Se midió la incidencia de los trastornos posoperatorios y se investigaron las posibles asociaciones entre la información demográfica del paciente, las comorbilidades preoperatorias y la ECV, así como la correlación entre la ECV preoperatoria y los trastornos posoperatorios mediante un análisis de regresión logística multivariante. A continuación, los autores construyeron un modelo de predicción clínica de los trastornos posoperatorios mediante el trazado de la curva ROC. Se hizo un seguimiento de la supervivencia posoperatoria de todos los pacientes y se construyó una curva de supervivencia que se incorporó al modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para analizar la relación entre la ECV preoperatoria y la tasa de supervivencia posoperatoria general.

De los 13 899 pacientes incluidos, el emparejamiento por puntuación de propensión arrojó 1006 pares de pacientes. El análisis de regresión logística multivariante reveló que la ECV era un factor de riesgo independiente para los trastornos posoperatorios [odds ratio: 10.193; IC del 95%: 7.454-13.938; $P < 0.001$]. Posteriormente, los autores desarrollaron un modelo de predicción clínica para los trastornos posoperatorios mediante un análisis de regresión logística multivariante. El área bajo la curva ROC fue de 0.798 (IC del 95%: 0.765-0.830). Se realizó un seguimiento de la supervivencia de 11 702 pacientes. El análisis de regresión de la razón de riesgo de Cox multivariante reveló que la ECV afectó la tasa de supervivencia posoperatoria general (razón de riesgo, 1.398; IC del 95%: 1.112-1.758; $P < 0.001$).

La ECV fue un factor de riesgo independiente para los trastornos posoperatorios y afectó la tasa de supervivencia posoperatoria general de los pacientes quirúrgicos con ECV preoperatoria.

Feng L, Liu Y, Li P, et al. Association between cerebrovascular disease and perioperative neurocognitive disorders: a retrospective cohort study. Int J Surg. 2024;110(1):353-360. Published 2024 Jan 1. doi:10.1097/JS9.0000000000000842

Migraña

Manejo y prevención de la migraña en el servicio de urgencias

La migraña es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo, y los ataques agudos de migraña son un motivo común por el que los pacientes buscan atención en el servicio de urgencias. Recientemente se han producido avances en el cuidado de los pacientes con migraña, en particular, la aparición de evidencias sobre los bloqueos nerviosos y las nuevas clases farmacológicas de medicamentos como los gepants y los ditans. **Miguel A Cortel-LeBlanc, Serena L Orr, Maeghan Dunn, Daniel James y Achelle Cortel-LeBlanc** hicieron un estudio de la migraña en el servicio de urgencias, que incluye el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones agudas de la migraña (p. ej., estado migrañoso, infarto migrañoso, aura persistente sin infarto y convulsión desencadenada por el aura) y el uso de tratamientos específicos para la migraña basados en evidencias en el servicio de urgencias. Destaca el papel de los medicamentos preventivos de la migraña y proporciona un marco para que los médicos de urgencias los prescriban a los pacientes elegibles. También evaluaron la evidencia de los bloqueos nerviosos en el tratamiento de la migraña y el posible papel de los gepants y los ditanes en la atención de los pacientes con migraña en el servicio de urgencias.

Cortel-LeBlanc MA, Orr SL, Dunn M, James D, Cortel-LeBlanc A. Managing and Preventing Migraine in the Emergency Department: A Review. Ann Emerg Med. 2023;82(6):732-751. doi:10.1016/j.annemergmed.2023.05.024

Migraña vestibular

La migraña vestibular es una afección subdiagnosticada que tiene una alta prevalencia entre las clínicas generales, de cefaleas y de neuro-otología. La migraña vestibular tiene una presentación bimodal probablemente asociada con un componente hormonal en las mujeres. Estos pacientes podrían tener un fenotipo clínico complejo que incluye afecciones autonómicas, inflamatorias o del tejido conectivo concomitantes que tienen una mayor prevalencia de síntomas psicológicos, lo que puede llevar erróneamente a un diagnóstico de un trastorno neurológico funcional. Una alta proporción de pacientes con mareos persistentes perceptivos posturales tienen un fenotipo de migraña. Independientemente de la presentación clínica y de los antecedentes médicos, los pacientes con fenotipo de migraña vestibular pueden responder a tratamientos preventivos de migraña habituales, incluidos aquellos dirigidos a las vías de péptidos relacionados con el gen de la calcitonina.

La migraña vestibular (MV) es probablemente la segunda causa más común de mareos, y afecta a alrededor del 3% de la población. En los últimos años, la aparición de nuevos estudios que apuntan a comprender la fisiopatología de la migraña vestibular, junto con el creciente interés por parte de la población médica y general pueden hacer que el trastorno sea aún más importante. A pesar de su popularidad, esta afección está lejos de ser una novedad, como se describe con precisión en los libros de texto de la antigüedad.

La definición actual de migraña vestibular ha estado disponible durante poco más de una década. La fenotipificación, la recopilación y la definición de los pacientes con migraña vestibular han facilitado la clasificación y la investigación, y el término migraña vestibular establece un vínculo con sus mecanismos biológicos subyacentes. Desafortunadamente, en la práctica clínica, esta etimología puede no ser ideal, particularmente en el contexto de no cefalea, donde el motivo de la derivación es el mareo, las pruebas vestibulares son con frecuencia normales y existe una alta probabilidad de recibir un "no" a la pregunta "¿Tiene dolor de cabeza?". La asociación inconsciente de la palabra migraña con sus manifestaciones arquetípicas, o considerar exclusivamente los criterios principales de la Sociedad Barany y la tercera edición de la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea (ICHD-3) puede no ser lo suficientemente sensible, siendo en última instancia engañosa para el especialista. Un diagnóstico de VM podría ser confuso para el paciente que no necesariamente se queja de dolor de cabeza, y ser recibido con escepticismo, lo que podría dificultar potencialmente el cumplimiento del tratamiento.

A pesar de lo anterior, nombrar la VM es necesario para evitar aumentar el valor predictivo negativo de un diagnóstico de trastorno neurológico funcional (TNF) psicósomático o relacionado con la ansiedad cuando la presentación no es típica o ante el fracaso de un tratamiento preventivo de primera línea para la migraña. Reconocer una biología migrañosa es crucial, dado que hasta el 95% de los pacientes podrían beneficiarse del tratamiento de la migraña, incluso cuando el dolor de cabeza no es un síntoma activo, y mejorar significativamente la calidad de vida.

Se ha descrito que el porcentaje de pacientes con VM está entre el 7% y el 16% en clínicas de neurología y neurootología. En la población general de los Estados Unidos, alrededor del 12% de los encuestados manifestaron mareos o problemas de equilibrio, de los cuales el 23.4% cumplió con los criterios de definición para migraña crónica, lo que representa una prevalencia de aproximadamente el 3% de los adultos. De hecho, hasta el 60% de los participantes con migraña pueden cumplir los criterios de migraña crónica, y este porcentaje puede aumentar hasta el 73% en aquellos con migraña con aura.

Los episodios recurrentes de vértigo de causa desconocida solo deben atribuirse a la migraña después de una anamnesis exhaustiva de la cefalea. Por lo tanto, el vértigo recurrente debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cada paciente con vértigo inexplicable. Durante la entrevista clínica en las clínicas de cefalea, alrededor del 20% de los pacientes comentaron espontáneamente síntomas vestibulares que acompañaban a la cefalea. Sin embargo, cuando se les pregunta específicamente mediante un cuestionario, este porcentaje puede duplicarse e incluso aumentar hasta el 75% cuando se les pregunta directamente por un médico. Entre los pacientes con migraña, el 33% también describió episodios de vértigo aislados fuera del ataque de cefalea.

Epilepsia

Algunos avances en epilepsia

Joanna Fawcett, Sarah Davis y Mark Manford expanden hallazgos reportados por uno de ellos en 2017 (Manford en *J Neurol* 264:1811-1824, 2017). El actual artículo actualiza esa revisión y da un ligero cambio de énfasis. Una vez más, la historia es de evolución en lugar de revolución. En reconocimiento de que la mayoría de nuestros medicamentos actuales actúan sobre neurotransmisores o canales iónicos, y no sobre los cambios subyacentes en la conectividad y las vías, se los ha renombrado como medicamentos anticonvulsivos (ASM) en lugar de medicamentos antiepilépticos. El cenobamato es el único medicamento recientemente autorizado para un uso más amplio en la epilepsia focal, pero ha habido una serie de desarrollos para trastornos específicos. Los autores analizan la teratogenicidad, los viejos villanos y las nuevas preocupaciones en las que los médicos desempeñan un papel vital a la hora de explicar y equilibrar los riesgos. El tratamiento médico del estado epiléptico, del que hace tiempo no se tiene constancia, se ha beneficiado de ensayos de alta calidad para informar la práctica; como los autobuses, varios llegan a la vez. El tratamiento quirúrgico sigue perfeccionándose con mejoras en la evaluación prequirúrgica de los pacientes, especialmente con nuevas técnicas de diagnóstico por imagen. Las alternativas, incluida la radioterapia estereotáctica, han recibido mayor atención y los objetivos de las técnicas de estimulación paliativa han aumentado en número. La autonomía y la calidad de vida de las personas siguen siendo objeto de investigación con el refinamiento de lo que los médicos pueden hacer para ayudar a las personas con epilepsia (PWE) a lograr el control. Esto incluye el manejo de las convulsiones, pero se extiende a consideraciones más amplias de empoderamiento humano, necesidades y deseos, que pueden verse facilitados por tecnologías emergentes como los dispositivos de detección de convulsiones. El papel de las enfermeras especializadas en la mejora de esa calidad se ha visto reforzado por el respaldo específico de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Fawcett J, Davis S, Manford M. Further advances in epilepsy. J Neurol. 2023;270(11):5655-5670. doi:10.1007/s00415-023-11860-6

Epilepsia y psicosis

Los trastornos psicóticos son ocho veces más frecuentes en la epilepsia que en la población general. Los diversos síndromes clínicos se clasifican según su cronología de inicio en relación con las crisis epilépticas: psicosis ictales (durante la descarga epiléptica), psicosis postictales (PIP, después de una crisis), psicosis interictales (IIP, sin vínculo cronológico) y las relacionadas con el control completo de las crisis. Los fármacos antiepilépticos pueden causar trastornos psicóticos en todas estas situaciones. Las psicosis postictales (PIP) son psicosis afectivas que ocurren después de un intervalo lúcido que dura de 12 a 120 horas después de un conjunto de crisis. Duran una media de 10 días, con un inicio y un final abruptos. Las PIP están directamente relacionadas con las crisis epilépticas y desaparecen cuando se controla la epilepsia. Las psicosis interictales son esquizofrenias. El tratamiento de los trastornos psicóticos en la epilepsia es neuropsiquiátrico y requiere una estrecha colaboración entre epileptólogos y psiquiatras. Se pueden prescribir antipsicóticos a las personas con epilepsia. Incluso hoy en día, los trastornos psicóticos en la epilepsia son poco conocidos, están infradiagnosticados y infratratados.

de Toffol B. Epilepsy and psychosis. Rev Neurol (Paris). 2024;180(4):298-307. doi:10.1016/j.neurol.2023.12.005



euroespes
health

Cáncer

Leucemia infantil en pacientes con síndrome de Down

La leucemia infantil en el síndrome de Down se debe a un sesgo en las células sanguíneas. Una investigación exhaustiva de la regulación genética y las poblaciones celulares en los lugares de producción de células sanguíneas fetales proporciona pistas sobre por qué los niños con síndrome de Down están predispuestos a desarrollar leucemia.

Aproximadamente una de cada 1000 personas nace con síndrome de Down, una afección caracterizada por una copia adicional del cromosoma 21 (trisomía 21). En un artículo publicado en *Nature*, **Marderstein et al** examinan las características celulares y moleculares que predisponen a los niños con síndrome de Down a un tipo de cáncer de la sangre llamado leucemia.

Se han descrito muchos rasgos cognitivos, conductuales y de desarrollo (fenotipos) en personas con síndrome de Down. Estas personas también enfrentan mayores riesgos de desarrollar afecciones como la enfermedad de Alzheimer y la leucemia infantil, en comparación con la población general. Identificar los genes y los mecanismos moleculares que sustentan la susceptibilidad a estos rasgos y enfermedades es complicado, porque las personas con síndrome de Down tienen 3 copias de más de 200 genes que codifican proteínas, más 3 copias de elementos que no codifican proteínas, como el ARN, todos los cuales varían en su expresión con el tiempo y entre tejidos y tipos de células.

Marderstein y sus colegas investigaron dónde y cómo la trisomía 21 altera el desarrollo de las células sanguíneas (hematopoyesis) durante el crecimiento fetal, y cómo esto pone a los niños con síndrome de Down en riesgo de desarrollar leucemia mieloide. Durante la hematopoyesis, las células madre pueden diferenciarse en células de linaje mieloide (como glóbulos rojos, megacariocitos (células que forman plaquetas) y células del sistema inmunológico innato, incluidos monocitos y macrófagos) o células de linaje linfóide, como las células T y las células B, que pertenecen al sistema inmunológico adaptativo (adquirido). La leucemia mieloide se caracteriza por una sobreproducción de células progenitoras de linaje mieloide, especialmente las que dan origen a los glóbulos rojos y megacariocitos.

Combinando tres enfoques de secuenciación de células individuales, Marderstein y sus colegas proporcionan una imagen completa de las células sanguíneas trisómicas individuales y las células que las sustentan durante la vida temprana. Los autores examinaron la expresión genética (evaluando la transcripción del ARN), el control de la expresión genética por mecanismos epigenéticos (observando la accesibilidad del ADN a la maquinaria transcripcional) y la organización espacial de estas células en los dos sitios principales de producción de células sanguíneas durante el desarrollo fetal: el hígado y la médula ósea.

Marderstein et al. confirman hallazgos previos de que los hígados fetales trisómicos tienen una mayor proporción de glóbulos rojos (también conocidos como células eritroides) y megacariocitos, así como defectos en el desarrollo de las células B. Además, los autores demuestran que los hígados fetales trisómicos están enriquecidos con células que pueden dar lugar a todos los tipos de células sanguíneas maduras a lo largo de la vida (células madre hematopoyéticas y progenitoras multipotentes) y que estas células son más proliferativas que las de los hígados fetales con dos copias del cromosoma 21 (disomía). Cabe destacar que esta mayor capacidad proliferativa no se observa en el tejido óseo trisómico, lo que pone de relieve que el fenotipo está impulsado tanto por la trisomía 21 como por el entorno tisular específico. En la médula ósea, los autores descubrieron cambios en el desarrollo de las células progenitoras óseas, que podrían ser la base de algunos de los defectos óseos que se observan postnatalmente en individuos con síndrome de Down.

Al examinar la transcripción genética, Marderstein et al muestran que las perturbaciones celulares asociadas con la trisomía 21 no están controladas por ningún gen individual en el cromosoma 21. En cambio, se necesita una mayor expresión de al menos un tercio de los genes en el cromosoma 21 para que se produzca un efecto en todo el genoma sobre los linajes afectados (células progenitoras eritroides y megacariocíticas, células B y células óseas). Esta firma transcripcional varía entre los tipos

de células y consiste en genes relacionados con la proliferación y diferenciación celular. La firma transcripcional también apunta a la disfunción de los orgánulos generadores de energía llamados mitocondrias y a un aumento del estrés oxidativo. Este es un estado celular causado por altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), moléculas de señalización que participan en muchos procesos celulares, incluido el daño del ADN.

Los autores continúan demostrando que un gen llamado GATA1 está sobreexpresado en las HSC de hígados fetales trisómicos. Esta regulación positiva es notable porque GATA1 codifica un factor de transcripción que controla el desarrollo de células eritroides y megacariocitos, y está mutado en todos los niños con síndrome de Down que desarrollan leucemia mieloide. Se ha demostrado que las mutaciones de GATA1 cooperan con la trisomía 21 para mejorar aún más la expansión de las poblaciones progenitoras megacariocíticas, perjudicar la maduración megacariocítica terminal e iniciar la leucemia.

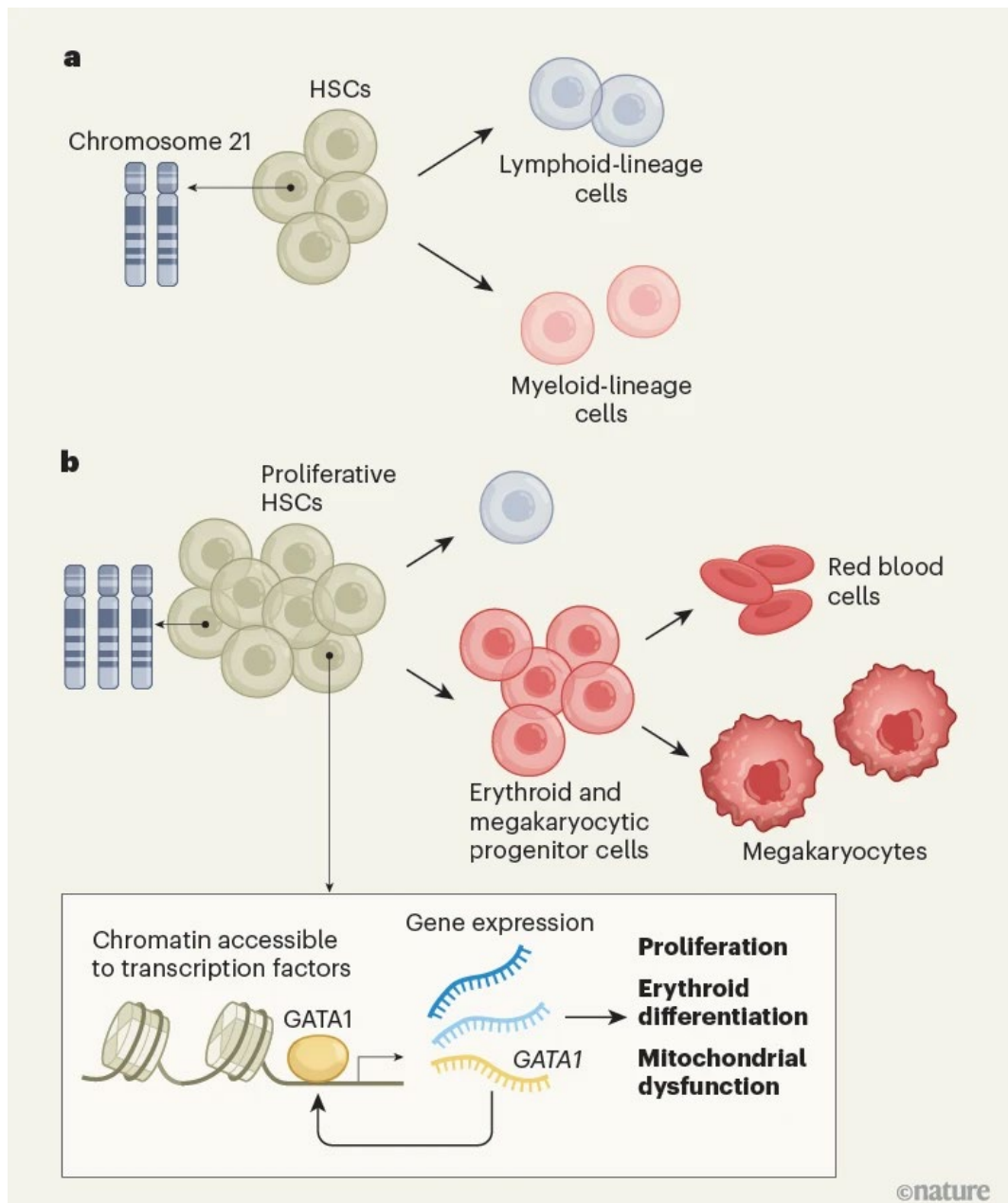
Marderstein y sus colegas también caracterizaron el epigenoma (el conjunto de cambios epigenéticos) de células hematopoyéticas individuales en el hígado fetal trisómico, y por lo tanto proporcionan información sobre los mecanismos de regulación genética que gobiernan los fenotipos observados. Utilizando herramientas bioinformáticas sofisticadas, los autores identificaron subconjuntos de HSC que son más abundantes en hígados fetales trisómicos que en muestras disómicas. Demuestran que un subconjunto es más proliferativo que los otros y está preparado para diferenciarse hacia un linaje eritroide, lo que refleja lo que se ve a nivel celular. Los autores también descubrieron que la trisomía 21 hace que la cromatina (la forma empaquetada del ADN) se reforme, lo que permite que factores de transcripción clave (como GATA1, RUNX1 y MECOM) se unan al ADN, especialmente en regiones reguladoras llamadas potenciadores que estimulan la transcripción.

Además, en las HSC trisómicas, el propio gen GATA1 se reforma y es más accesible a los factores de transcripción que en las HSC disómicas. Esto explica, al menos en parte, la sobreexpresión de GATA1 y podría reforzar aún más el sesgo eritroide y megacariocítico de las HSC trisómicas. Finalmente, los autores utilizaron un conjunto de datos de variantes genéticas que se sabe que están asociadas con enfermedades de la sangre para identificar genes que son accesibles a la maquinaria transcripcional y cuya sobreexpresión podría contribuir al sesgo eritroide observado en las HSC trisómicas del hígado fetal.

En general, este estudio respalda un modelo en el que la trisomía 21 dicta una cascada de eventos que crea condiciones celulares que permiten el desarrollo de la leucemia mieloide. Estas condiciones incluyen el enriquecimiento de un subconjunto de HSC fetales proliferativas con sesgo eritroide que tienen niveles aumentados de ROS. Las ROS, que son poderosos agentes causantes de mutaciones, podrían facilitar la aparición de mutaciones en GATA1, lo que mejoraría aún más los fenotipos observados en un ciclo de autorreforzamiento. Cabe destacar que estas características sugieren fuertemente un proceso selectivo en el que las células madre hematopoyéticas fetales trisómicas más adaptadas con cromatina accesible ya son seleccionadas entre 12 y 14 semanas después de la concepción. Determinar la dinámica de los cambios epigenéticos, transcriptómicos y celulares que describen Marderstein et al. proporcionaría una mayor comprensión de cómo la trisomía 21 instruye este estado de preparación en el hígado y la médula ósea fetales.

Un informe publicado en 2021 mostró que las células madre hematopoyéticas trisómicas de la médula ósea fetal también están preparadas para diferenciarse hacia el linaje eritroide, aunque en ese estudio no se evaluó el epigenoma. Otro estudio publicado ese año descubrió que tener una copia adicional del cromosoma 21 es necesario para que se inicie la leucemia (preleucemia) en las células hepáticas fetales, pero que, curiosamente, no es necesario para la progresión a leucemia mieloide.

El atlas completo creado por Marderstein et al. es un recurso valiosísimo que se puede utilizar para examinar la evolución de las características epigenéticas, transcriptómicas y celulares durante la progresión de la leucemia en niños con síndrome de Down. También ayudará a diseccionar más a fondo la comunicación célula-célula entre las células madre hematopoyéticas y su entorno, y a ampliar la comprensión de los científicos sobre la predisposición a la leucemia y otros tipos de cáncer.



Análisis unicelular de la producción de células sanguíneas fetales en el síndrome de Down. Marderstein et al identifican las condiciones celulares que predisponen a las personas con síndrome de Down, que tienen tres copias del cromosoma 21 (trisomía 21), a la leucemia mieloide. (a) En las personas con las dos copias típicas del cromosoma 21, las células madre hematopoyéticas (CMH, que dan lugar a todos los tipos de células sanguíneas) producen células de linaje linfóide (como las células T y las células B del sistema inmunitario adaptativo) y células de linaje mieloide (glóbulos rojos, megacariocitos formadores de plaquetas y células del sistema inmunitario innato). (b) En la trisomía 21, las CMH son proliferativas y sesgadas hacia un linaje eritroide y megacariocítico, dando lugar preferentemente a glóbulos rojos y megacariocitos. La trisomía 21 hace que el ADN empaquetado (cromatina) sea accesible a los factores de transcripción (como GATA1) y aumenta la expresión de genes relacionados con la proliferación, la diferenciación de células eritroides y megacariocíticas (tales genes incluyen GATA1) y la disfunción de los orgánulos mitocondriales. Estos procesos refuerzan el sesgo de linaje eritroide y podrían impulsar el inicio de la leucemia mieloide en personas con síndrome de Down.

Sébastien Malinge. *Nature* 634, 40-42 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02785-9>

Marderstein, A.R., De Zuani, M., Moeller, R. et al. Single-cell multi-omics map of human fetal blood in Down syndrome. *Nature* 634, 104–112 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07946-4>

El ayuno aumenta el riesgo de cáncer intestinal

Durante más de un siglo, los regímenes de ayuno han mejorado la salud, la esperanza de vida y la regeneración tisular en diversos organismos, incluidos los humanos. Sin embargo, aún queda por explorar en profundidad cómo el ayuno y la realimentación posterior al ayuno afectan a las células madre adultas y la formación de tumores. **Shinya Imada y colegas** demuestran que la realimentación posterior al ayuno aumenta la proliferación de células madre intestinales (ISC) y la formación de tumores; la realimentación posterior al ayuno aumenta la capacidad regenerativa de las ISC Lgr5+, y la pérdida del gen supresor de tumores Apc en las ISC realimentadas posteriores al ayuno conduce a una mayor incidencia de tumores en el intestino delgado y el colon que en los estados de ayuno o alimentación *ad libitum*, lo que demuestra que la realimentación posterior al ayuno es un estado distinto. Desde el punto de vista mecanístico, la inducción robusta de mTORC1 en las células madre inducidas por la realimentación después del ayuno aumenta la síntesis de proteínas a través del metabolismo de las poliaminas para impulsar estos cambios, ya que la inhibición de mTORC1, la producción de metabolitos de poliaminas o la síntesis de proteínas anula los efectos regenerativos o tumorigénicos de la realimentación después del ayuno. En vista de estos hallazgos, los ciclos de ayuno-realimentación deben considerarse y probarse cuidadosamente al planificar estrategias basadas en la dieta para la regeneración sin aumentar el riesgo de cáncer, ya que la realimentación después del ayuno conduce a un aumento repentino de la regeneración y la tumorigenicidad impulsadas por las células madre.

Imada, S., Khawaled, S., Shin, H. et al. Short-term post-fast refeeding enhances intestinal stemness via polyamines. Nature 633, 895–904 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07840-z>

Los huesos del cráneo albergan células inmunitarias que están preparadas para atacar los tumores cerebrales

Se considera que el cerebro humano está fuera del alcance de la mayoría de las células inmunitarias. Sin embargo, el análisis de personas con tumores cerebrales ha revelado la presencia de células T del sistema inmunitario que atacan a los tumores en los huesos del cráneo cerca del lugar del cáncer.

Históricamente se ha considerado que el cerebro tiene privilegios inmunitarios, lo que significa que pocas células inmunitarias residen en él o se infiltran en él, incluso en caso de enfermedad. Esta falta de células inmunitarias ha dificultado el desarrollo de terapias que utilicen el propio sistema inmunitario de una persona para identificar, atacar y erradicar los tumores cerebrales. En un artículo publicado en *Nature Medicine*, **Dobersalske et al** aportan nuevos conocimientos sobre las células inmunitarias y el cerebro.

El glioblastoma, el tipo más común de tumor cerebral maligno, ha demostrado ser susceptible a muy pocos de los enfoques de inmunoterapia que han mostrado resultados positivos para otros tipos de cáncer avanzado. Sin embargo, algunas observaciones han comenzado a sugerir que el cerebro no está desprovisto de células inmunes, y la evidencia ha revelado estructuras inmunes previamente desconocidas en el órgano.

El sistema linfático —vasos a través de los cuales las células inmunes pueden moverse— ha sido descubierto en las tres capas de membrana llamadas meninges que cubren el cerebro y la médula espinal. Este sistema linfático meníngeo ayuda al movimiento de las células inmunes desde un sitio de tumor a las estructuras de ganglios linfáticos cercanas, iniciando así respuestas inmunes antitumorales. Otros datos respaldan la presencia de respuestas inmunes en el cerebro. Las células inmunes generalmente se activan en órganos inmunes convencionales como los ganglios linfáticos, pero también pueden activarse en sitios llamados estructuras linfoides terciarias. Dichas estructuras se forman en el cerebro bajo condiciones de neuroinflamación.

Dobersalske et al. han demostrado por primera vez que la médula ósea del cráneo alberga abundantes poblaciones de células inmunes llamadas células T que tienen el potencial de dirigirse a tumores

cerebrales cercanos en personas que tienen glioblastoma. Esta evidencia desafía aún más el concepto de que el cerebro tiene privilegios inmunológicos.

Mediante el uso de marcaje radioactivo de células inmunes y análisis de imágenes en vivo, Dobersalske et al. descubrieron que el hueso del cráneo adyacente a una masa tumoral está más enriquecido con células inmunes en personas con glioblastoma que en individuos con enfermedades cerebrales no malignas. Este es el primer informe que muestra un aumento en las poblaciones de células inmunes en la médula ósea del cráneo en personas que tienen tumores cerebrales. Anteriormente se había informado sobre una acumulación de células T en la médula ósea periférica fuera del cerebro en dichas personas.

El sorprendente hallazgo de Dobersalske y colegas surgió al examinar la médula ósea del colgajo de hueso del cráneo después de una cirugía de craneotomía para eliminar temporalmente el hueso del cráneo durante una operación para extirpar un glioblastoma. Curiosamente, las células T fueron el subconjunto de células inmunes más abundante en la médula ósea del cráneo, a pesar de su baja abundancia en el tumor. Las células inmunitarias llamadas células mieloides, que se podría haber esperado que fueran abundantes en la médula ósea del cráneo debido a su alta abundancia en el tumor, estaban presentes en cantidades bajas en el cráneo.

Las células T son esenciales para las respuestas inmunitarias dirigidas a los tumores, debido a su capacidad para detectar proteínas específicas en los tumores al reconocer fragmentos de péptidos llamados antígenos. La especificidad del reconocimiento de antígenos está determinada por la región de unión al antígeno del receptor de células T (TCR). Al analizar las secuencias de TCR, los autores informan que las células T en la médula ósea del cráneo eran altamente reactivas al tumor y compartían perfiles de TCR con las células T encontradas en los tumores. Además, los autores identificaron un subtipo de célula T llamada célula T CD8⁺ de memoria efectora, cuya presencia indica que las células T son activas y funcionales en la médula ósea del cráneo.

Uno de los principales obstáculos para la inmunoterapia es un fenómeno llamado agotamiento de células T, en el que las células T pierden su capacidad de matar células tumorales cuando se encuentran continuamente con antígenos tumorales. Curiosamente, las células T aisladas de la médula ósea del cráneo permanecen activadas después de rondas de reestimulación con estimulantes activadores de células T, a diferencia de las de los tumores o de la sangre, lo que indica que mantienen su función de destrucción de tumores.

Otra característica de las células T en la médula ósea del cráneo es su alta expresión de la proteína del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1PR1), que envía señales a las células T para que abandonen su ubicación normal (reservorio) y se infiltren en sitios inflamatorios, como los tumores. Estas características sugieren que el hueso del cráneo podría servir como reservorio, proporcionando células T reactivas a los tumores que migran a los sitios tumorales. Además, los autores demostraron que una acumulación de células T CD8⁺ de memoria efectoras se correlaciona positivamente con un mejor pronóstico para las personas que tienen glioblastoma.

Dobersalske y sus colegas revelan que existe una fuente previamente desconocida de células T reactivas a tumores en el glioblastoma, lo que sugiere que este grupo enriquecido de células T podría usarse para estimular las respuestas antitumorales del sistema inmunológico. Estos hallazgos son de particular interés porque se ha considerado que el glioblastoma es difícil de atacar inmunológicamente por varias razones; entre ellas, una reducción de las células T disponibles en circulación en comparación con los niveles en individuos sanos y una baja expresión de antígenos específicos del tumor por el propio tumor cerebral. Sin embargo, quedan varias preguntas cruciales por responder con respecto al uso de este reservorio de células T en el cerebro.

Fundamentalmente, los investigadores aún no comprenden dónde estas células T encuentran antígenos para ser preparadas y activadas, y por qué se acumulan en la médula ósea del cráneo o qué señales produce el tumor para inducir estas respuestas. Obtener una comprensión más profunda de estos mecanismos podría señalar el camino hacia enfoques terapéuticos innovadores.

El tratamiento estándar para el glioblastoma incluye cirugía de extirpación del tumor seguida de radioterapia y quimioterapia. Dobersalske et al. examinaron pacientes con glioblastoma recién diagnosticado que aún no habían recibido este régimen de tratamiento. Un gran desafío en el

glioblastoma es su alta tasa de recurrencia, ya que el 90% de los pacientes experimentan un nuevo crecimiento del tumor dentro de los dos años posteriores al diagnóstico inicial, a pesar de la cirugía y el tratamiento. Por lo tanto, será crucial comprender qué sucede con las células T en la médula ósea del cráneo después de la primera ronda de cirugía. Además, la radioterapia probablemente afecta las células inmunitarias en el hueso, lo que podría contribuir a respuestas deficientes a las inmunoterapias en personas con glioblastoma recurrente, o cuando el tratamiento se usa en combinación con la terapia estándar. Por lo tanto, el momento y las combinaciones de métodos de tratamiento podrían ser esenciales para maximizar el uso de este reservorio de células T.

Además, la evaluación de esta población de células T adyacentes a la masa tumoral en el contexto de las inmunoterapias actuales, incluidas terapias como los inhibidores de puntos de control inmunitarios, sería útil para evaluar los posibles mecanismos de resistencia al tratamiento y los biomarcadores que indican la efectividad de la respuesta clínica.

Se han descrito diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta inmunitaria al glioblastoma, incluido un mayor agotamiento de las células T en los hombres. No está claro cómo esto podría afectar al reservorio de células T en el cerebro en el caso del glioblastoma, ni en respuesta a la atención estándar y las inmunoterapias.

Los hallazgos de Dobersalske y sus colegas se suman a la creciente evidencia de respuestas inmunitarias activas en el cerebro en presencia de tumores. La evidencia destaca el potencial de seguir investigando la médula ósea del cráneo como un objetivo prometedor para desarrollar nuevas inmunoterapias para el glioblastoma y otros tumores cerebrales. Este trabajo también tiene implicaciones para una variedad de otros trastornos neurológicos asociados con alteraciones del sistema inmunológico.

Juyeun Lee y Justin D. Lathia. *Nature* 633, 528-529 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02789-5>.

Dobersalske, C. et al. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03152-x> (2024).

Wang, H., Yang, J., Li, X. y Zhao, H. *Heliyon* 10, e24729 (2024).

La remodelación del traslatoma controla la dieta y su impacto en la tumorigénesis

El ayuno se asocia con una variedad de beneficios para la salud. La forma en que las señales de ayuno provocan cambios en el proteoma para establecer programas metabólicos sigue siendo poco conocida. **Haojun Yang, Vincenzo Andrea Zingaro y colegas** muestran que los hepatocitos remodelan selectivamente el traslatoma mientras que la traducción global se regula a la baja paradójicamente durante el ayuno. Estos autores descubrieron que la fosforilación del factor de iniciación de la traducción eucariota 4E (P-eIF4E) se induce durante el ayuno. Demostraron que P-eIF4E es responsable de controlar la traducción de genes involucrados en el catabolismo lipídico y la producción de cuerpos cetónicos. La inhibición de P-eIF4E altera la cetogénesis en respuesta al ayuno y una dieta cetogénica. P-eIF4E regula esos ARN mensajeros a través de un elemento regulador de la traducción específico dentro de sus regiones no traducidas 5' (5' UTR). Estos hallazgos revelan una nueva propiedad de señalización de los ácidos grasos, que se elevan durante el ayuno. También descubrieron que los ácidos grasos se unen e inducen la actividad de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que a su vez mejora la fosforilación de la proteína quinasa que interactúa con la quinasa MAP (MNK), la quinasa que fosforila eIF4E. El eje AMPK-MNK-eIF4E controla la cetogénesis, lo que revela una nueva vía de señalización de quinasas mediada por lípidos que vincula la cetogénesis con el control de la traducción. Ciertos tipos de cáncer utilizan cuerpos cetónicos como fuente de energía que pueden depender de P-eIF4E. Estos hallazgos revelan que en una dieta cetogénica, el tratamiento con eFT508 (también conocido como tomivosertib; un inhibidor de P-eIF4E) frena el crecimiento del tumor pancreático. Por lo tanto, estos datos revelan una nueva vía de señalización inducida por ácidos grasos que activa la traducción selectiva, que subyace a la cetogénesis y proporciona una terapia de intervención dietética personalizada para el cáncer.

Yang, H., Zingaro, V.A., Lincoff, J. et al. *Remodelling of the traslatome controls diet and its impact on tumorigenesis. Nature* 633, 189-197 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07781-7>

La síntesis de glicosfingolípidos media la evasión inmunitaria en el cáncer inducido por KRAS

Las células cancerosas alteran con frecuencia sus lípidos para crecer y adaptarse a su entorno. A pesar de las funciones críticas del metabolismo lipídico en la fisiología de la membrana, la señalización y la producción de energía, todavía no se comprende por completo cómo contribuyen los lípidos específicos a la tumorigénesis. **Mariluz Soula y colegas**, mediante la genómica funcional y los enfoques lipidómicos, identificaron la síntesis *de novo* de esfingolípidos como una vía esencial para la evasión inmunológica del cáncer. La síntesis de esfingolípidos es sorprendentemente prescindible para la proliferación de células cancerosas en cultivos o en ratones inmunodeficientes, pero necesaria para el crecimiento tumoral en múltiples modelos singénicos. El bloqueo de la producción de esfingolípidos en células cancerosas mejora los efectos antiproliferativos de las células asesinas naturales y las células T CD8+ en parte a través de la señalización del interferón- γ (IFN γ). Desde el punto de vista mecanístico, la disminución de los glicosfingolípidos aumenta los niveles superficiales de la subunidad 1 del receptor de IFN γ (IFNGR1), que media la detención del crecimiento inducida por IFN γ y la señalización proinflamatoria. Por último, la inhibición farmacológica de la síntesis de glicosfingolípidos se sinergiza con la terapia de bloqueo de puntos de control para mejorar la respuesta inmunológica antitumoral. En conjunto, este trabajo identifica a los glicosfingolípidos como metabolitos necesarios y limitantes para la evasión inmunológica del cáncer.

Soula, M., Unlu, G., Welch, R. et al. *Glycosphingolipid synthesis mediates immune evasion in KRAS-driven cancer*. *Nature* 633, 451–458 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07787-1>

La sustancia neuronal P impulsa la metástasis a través de un eje extracelular ARN-TLR7

La invasión tumoral se asocia con peores resultados para los pacientes con cánceres múltiples, lo que sugiere que puede regular la metástasis. **Veena Padmanaban, Isabel Keller, Ethan S. Seltzer, Benjamin N. Ostendorf, Zachary Kerner y Sohail F. Tavazoie** observaron que los tumores mamarios de ratón altamente metastásicos adquirieron más invasión que los tumores menos metastásicos. Esta invasión mejorada fue impulsada por la expresión de la molécula de guía axonal SLIT2 en la vasculatura tumoral. Las células de cáncer de mama indujeron actividad espontánea de calcio en las neuronas sensoriales y provocaron la liberación del neuropéptido sustancia P (SP). Utilizando cocultivos tridimensionales y modelos *in vivo*, descubrieron que la SP neuronal promovía el crecimiento, la invasión y la metástasis de tumores de mama. Además, los tumores de pacientes con niveles elevados de SP exhibieron una mayor propagación metastásica de los ganglios linfáticos. La SP actuó sobre los receptores de taquiquinina tumorales (TACR1) para provocar la muerte de una pequeña población de células cancerosas con TACR1^{high}. Los ARN monocatenarios (ssRNA) liberados de las células moribundas actuaron sobre el receptor tipo Toll 7 (TLR7) tumoral vecino para activar de forma no canónica un programa de expresión génica prometastásica. Esta firma de expresión génica Tlr7 inducida por SP y ssRNA se asoció con resultados de supervivencia de cáncer de mama reducidos. La focalización terapéutica de este eje neuro-cáncer con el antagonista de TACR1 aprepitant, un fármaco antináuseas aprobado, suprimió el crecimiento y la metástasis del cáncer de mama en múltiples modelos. Estos hallazgos revelan que la hiperactivación de las neuronas sensoriales inducida por tumores regula múltiples aspectos de la progresión metastásica en el cáncer de mama a través de un eje de detección de neuropéptidos/ssRNA extracelular terapéuticamente dirigible.

Padmanaban, V., Keller, I., Seltzer, E.S. et al. *Neuronal substance P drives metastasis through an extracellular RNA-TLR7 axis*. *Nature* 633, 207–215 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07767-5>

El panorama genómico de 2023 cánceres colorrectales

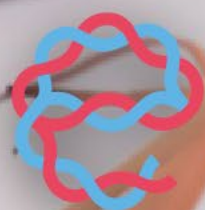
El carcinoma colorrectal (CCR) es una causa común de mortalidad, pero una descripción completa de su panorama genómico es deficiente. **Alex J. Cornish y colegas** realizaron una secuenciación completa del genoma de 2023 muestras de cáncer colorrectal de participantes en el Proyecto 100 000 Genomas del Reino Unido, lo que proporciona un panorama mutacional somático muy detallado de este cáncer. Los análisis integrados identifican más de 250 genes impulsores putativos del cáncer colorrectal, muchos de los cuales no estaban implicados previamente en el cáncer colorrectal ni en otros tipos de cáncer, incluidos varios cambios recurrentes fuera del genoma codificante. Ampliaron las vías moleculares implicadas en el desarrollo del cáncer colorrectal, definieron cuatro nuevos subgrupos comunes de cáncer colorrectal estable a microsatélites en función de las características genómicas y demostraron que estos grupos tienen asociaciones pronósticas independientes. También caracterizaron varios subgrupos moleculares raros del cáncer colorrectal, algunos con posible relevancia clínica, incluidos los cánceres con inestabilidad tanto microsatélite como cromosómica. Demostraron un espectro de perfiles mutacionales en todo el colon y el recto, que reflejan diferencias etiológicas. Entre ellas se incluyen el papel de la colibactina de *Escherichia coli* en los cánceres rectales y la importancia de la firma SBS93, que sugiere que la dieta o el tabaquismo son factores de riesgo. Las mutaciones impulsoras de escape inmunitario son casi omnipresentes en los tumores hipermutantes y se producen en aproximadamente la mitad de los CRC estables a microsatélites, a menudo en forma de cambios en el número de copias de HLA. Muchas mutaciones impulsoras son procesables, incluidas las asociadas con subgrupos raros (por ejemplo, BRCA1 e IDH1), lo que destaca el papel de la secuenciación del genoma completo para optimizar la atención al paciente.

Cornish, A.J., Gruber, A.J., Kinnnersley, B. et al. *The genomic landscape of 2,023 colorectal cancers*. *Nature* 633, 127–136 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07747-9>

Firmas pronósticas del genoma y transcriptoma en cánceres colorrectales

El cáncer colorrectal es causado por una secuencia de alteraciones genómicas somáticas que afectan a los genes impulsores de las vías principales del cáncer. Para comprender el impacto funcional y pronóstico de las mutaciones somáticas que causan cáncer, **Luís Nunes y colegas** analizaron los genomas y transcriptomas completos de 1063 cánceres colorrectales primarios en una cohorte poblacional con seguimiento a largo plazo. De los 96 genes impulsores mutados, 9 no estaban implicados previamente en el cáncer colorrectal y 24 no se habían vinculado con ningún cáncer. Se observaron dos patrones distintos de co-mutaciones de la vía. Los análisis de tiempo identificaron nueve mutaciones tempranas y tres tardías de genes impulsores, y se identificaron varias firmas de procesos mutacionales específicos del cáncer colorrectal. Mutaciones en los genes de la vía WNT, EGFR y TGF β , el gen mitocondrial CYB y 3 elementos reguladores junto con 21 mutaciones de número de copias. Las variaciones y la firma COSMIC SBS44 se correlacionaron con la supervivencia. La clasificación de la expresión génica arrojó cinco subtipos pronósticos con características moleculares distintas, explicadas en parte por alteraciones genómicas subyacentes. Los tumores inestables a microsatélites se dividieron en dos clases con diferentes niveles de hipoxia e infiltración de células inmunes y estromales. Hasta donde sabemos, este estudio constituye el más amplio análisis integrado del genoma y del transcriptoma del cáncer colorrectal, que relaciona las mutaciones, la expresión génica y los resultados del paciente. La identificación de mutaciones pronósticas y subtipos de expresión puede orientar los esfuerzos futuros para individualizar la terapia del cáncer colorrectal.

Nunes, L., Li, F., Wu, M. et al. *Prognostic genome and transcriptome signatures in colorectal cancers*. *Nature* 633, 137–146 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07769-3>



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Las dietas yo-yo aceleran las enfermedades cardiovasculares al reprogramar el sistema inmunológico

¿Pueden los ciclos de dieta aumentar el riesgo de sufrir un ataque cardíaco? En ratones, una dieta alternada con una dieta alta en grasas y una baja en grasas promueve la acumulación de placas en las arterias al modular las respuestas inmunitarias innatas del cuerpo.

La relación entre la dieta y las enfermedades cardiovasculares se ha estudiado durante décadas y está bien establecida, pero existe una considerable controversia sobre las dietas óptimas para la salud cardiovascular. Gran parte de la comprensión de los científicos sobre la aterosclerosis (una acumulación de placas de grasa en los vasos sanguíneos y la principal causa de las enfermedades cardiovasculares) proviene de estudios en ratones que están constantemente expuestos a una dieta alta en grasas. Sin embargo, en la vida real, las personas varían sus dietas con el tiempo y las dietas yo-yo son comunes. Aunque se ha especulado que este patrón de alternar entre dietas y los cambios resultantes en el peso corporal es malo para la salud, faltan datos convincentes y los mecanismos no se comprenden bien. Dos estudios independientes y complementarios realizados en ratones exploran el impacto de alternar entre una dieta rica en grasas y una dieta baja en grasas y ambos concluyen que, sorprendentemente, la alternancia de dietas aumenta sustancialmente la aterosclerosis en comparación con una dieta alta en grasas continua. Estos estudios respaldan la idea de que las dietas yo-yo podrían ser malas para el corazón y proporcionan información sobre los mecanismos a través de los cuales podrían contribuir a la aceleración de las enfermedades cardiovasculares.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica en la que el colesterol y las células inmunitarias se acumulan en las paredes de las arterias, lo que en última instancia conduce a la formación de placas, obstrucción del flujo sanguíneo y ataques cardíacos. Un modelo común para el estudio de la aterosclerosis son los ratones modificados genéticamente para estar predispuestos a niveles altos de colesterol y que se alimentan con una dieta alta en grasas continua diseñada para elevar los niveles de colesterol. Los estudios de **Lavillegrand et al** y **Takaoka et al**, que fueron diseñados de forma independiente, examinaron los efectos de una dieta alta en grasas alternada sobre el colesterol en sangre y la aterosclerosis.

Los protocolos de alternancia de dietas en los dos estudios fueron notablemente diferentes. Lavillegrand y sus colegas alimentaron a ratones de seis semanas de edad (una edad aproximadamente equivalente a la adolescencia humana) con una dieta alta en grasas durante cuatro semanas, seguida de una dieta baja en grasas de comida estándar para ratones (chow) durante ocho semanas, luego una dieta alta en grasas durante otras cuatro semanas. Los autores compararon los resultados de esta dieta "alternativa prolongada" con los de los ratones alimentados con pienso normal durante las primeras ocho semanas y luego una dieta alta en grasas continua durante las últimas ocho semanas. Takaoka y sus colegas también comenzaron a alimentar a los ratones con una dieta alta en grasas a las seis semanas, pero utilizaron seis ciclos de una semana con una dieta alta en grasas, seguida de dos semanas de pienso, una dieta "intermitente frecuente". Compararon a estos ratones con un grupo de control alimentado con una dieta de pienso durante diez semanas seguida de una dieta alta en grasas durante seis semanas.

Sorprendentemente, en ambos estudios, los ratones alimentados con las dietas cíclicas altas en grasas tuvieron un aumento sustancial de la aterosclerosis en comparación con los animales de control alimentados con dietas altas en grasas continuas. Takaoka et al. observaron que este efecto era considerablemente mayor en los machos que en las hembras, mientras que Lavillegrand et al. encontraron que los machos y las hembras se veían afectados de manera similar. En particular, los pesos corporales y los niveles de colesterol en la sangre (también conocidos como la carga acumulada de colesterol) no fueron diferentes entre los grupos de control y de dieta alterna en ambos estudios. Además, los cambios en los microorganismos residentes en el intestino no podían explicar las diferencias en la aterosclerosis. Estos resultados sugirieron que los mecanismos que subyacen al aumento de la aterosclerosis probablemente no se debían a la exposición a factores de riesgo convencionales o al microbioma intestinal.

¿Cómo promueve una dieta intermitente alta en grasas un aumento tan drástico de la aterosclerosis, a pesar de que no hay diferencia en la carga acumulada de colesterol en sangre entre los grupos de dieta intermitente y continua alta en grasas? La aterosclerosis se caracteriza por una respuesta inmunitaria a la acumulación de lípidos en la pared arterial, y los informes anteriores han indicado que existe una relación entre la dieta y la respuesta inmunitaria. Teniendo esto en cuenta, ambos grupos de investigación exploraron cómo el ciclo de una dieta alta en grasas podría haber afectado las respuestas inmunes sistémicas.

Aquí es donde los dos estudios divergen en cuanto a los conocimientos mecanísticos. Después de descartar las contribuciones de los glóbulos blancos llamados linfocitos en el bazo y las respuestas

del sistema inmunológico adaptativo (adquirido), Lavillegrand et al. se centraron en caracterizar el papel de los neutrófilos, glóbulos blancos que pertenecen a la rama innata del sistema inmunológico. Los niveles de neutrófilos en la sangre aumentaron una vez que los ratones comenzaron la dieta rica en grasas y disminuyeron después de cambiar a la dieta de pienso. Sorprendentemente, cuando comenzó el segundo ciclo de dieta rica en grasas, los recuentos de neutrófilos en sangre aumentaron más de cinco veces en comparación con la primera exposición, una diferencia que no se vio con otras respuestas de células inmunitarias.

Este pico en los neutrófilos circulantes se correspondió con un aumento de los niveles sanguíneos de pequeñas proteínas de señalización llamadas quimiocinas, que participan en la atracción de neutrófilos a los sitios de inflamación. Los investigadores también observaron un enriquecimiento de neutrófilos proinflamatorios, que identificaron utilizando la secuenciación de ARN de una sola célula del tejido de aorta. Cuando los investigadores redujeron los neutrófilos, se eliminaron los efectos de la dieta rica en grasas en la aceleración de la aterosclerosis, lo que implica que los neutrófilos tienen un papel causal en este fenómeno.

A continuación, Lavillegrand y sus colegas extrajeron médula ósea de ratones alimentados con una dieta rica en grasas y la trasplantaron a ratones con médula ósea (y, por lo tanto, células inmunitarias en desarrollo) que había sido destruida por la irradiación de todo el cuerpo. Los autores observaron que, en comparación con la médula ósea de los ratones de control, la médula ósea de los ratones alimentados con una dieta rica en grasas resultó en un aumento sustancial de la aterosclerosis.

Otros experimentos demostraron que la reexposición a una dieta rica en grasas promovía un proceso llamado mielopoyesis de emergencia, en el que un estímulo agravante agudo (infección o lesión, por ejemplo) estimula rápidamente la respuesta inmunitaria innata. La reexposición a una dieta rica en grasas resultó en la producción de neutrófilos inmaduros que liberaron interleucina (IL)-1 β , una proteína inflamatoria que tiene un papel bien establecido en la enfermedad cardíaca inflamatoria. La inhibición de IL-1 β o del inflamasoma NLRP3, que es un complejo proteico implicado en la activación de IL-1 β , revirtió la aterosclerosis acelerada, lo que subraya la importancia de la reprogramación dependiente de IL-1 β de las células precursoras de neutrófilos.

Por el contrario, Takaoka et al. se centraron en el papel de otro tipo de célula inmunitaria innata llamada macrófago. Motivados por el papel conocido de los macrófagos arteriales en la modulación del proceso aterosclerótico, los autores llevaron a cabo la secuenciación de ARN del tejido de la aorta de ratones sometidos tanto a la dieta intermitente frecuente alta en grasas como a regímenes de alimentación continua alta en grasas. Tomaron muestras de tejido después de solo tres semanas de exposición, cuando los tamaños de las placas eran similares entre los grupos. Los perfiles de expresión genética sugirieron que una dieta intermitente alta en grasas condujo a una reducción de los macrófagos residentes en el tejido, que se cree que llevan a cabo funciones homeostáticas que protegen contra la aterosclerosis. De hecho, los autores encontraron evidencia de un deterioro de los procesos celulares denominados autofagia (el reciclaje de los restos celulares) y eferocitosis (la absorción de las células moribundas), que son protectores contra la aterosclerosis.

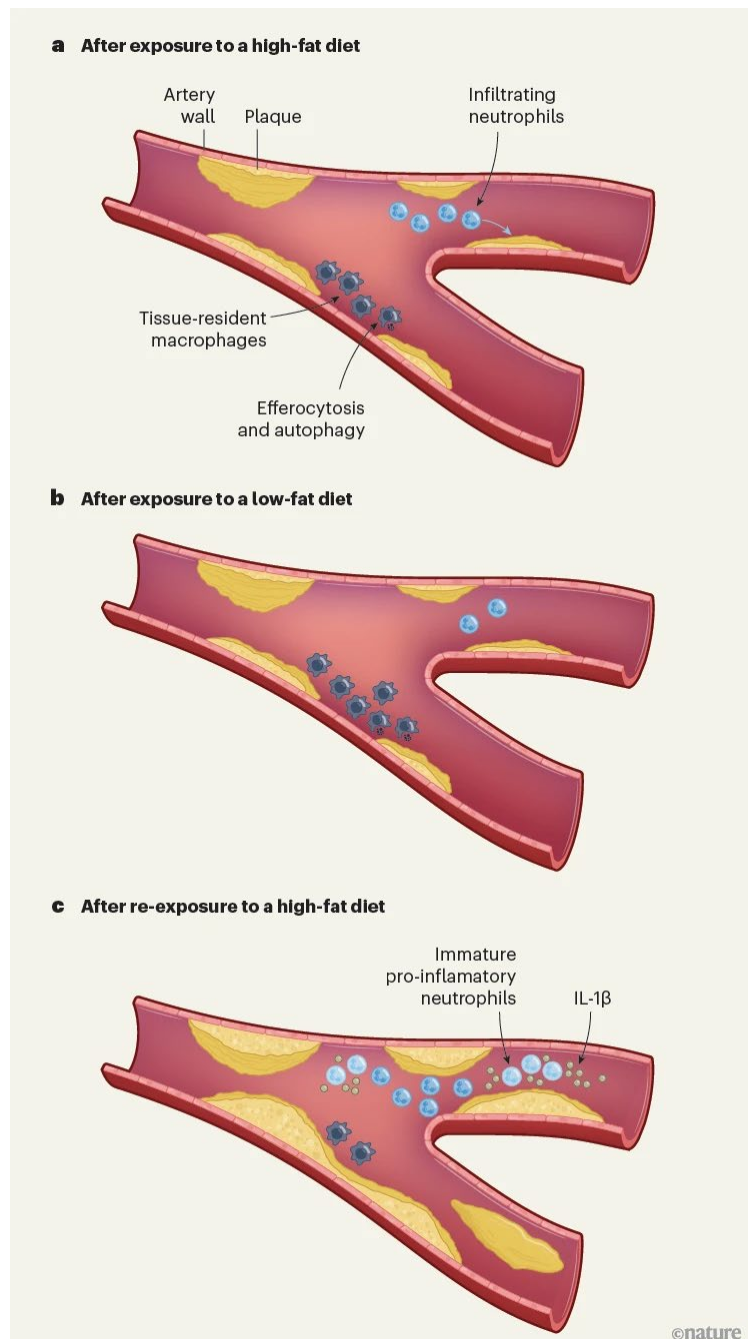
La eliminación del gen que codifica el factor de transcripción SPIC, que promueve la función de los macrófagos residentes en los tejidos, dio lugar a una mayor aterosclerosis con una dieta alta en grasas continua y eliminó el efecto acelerador de la dieta alta en grasas intermitente. Por lo tanto, con la exposición intermitente a una dieta alta en grasas, los macrófagos arteriales protectores residentes se reducen en número y pierden sus funciones protectoras, lo que contribuye a la aparición de placas ateroscleróticas más grandes y más avanzadas.

Aunque ambos estudios convergieron en el sistema inmunológico innato, cabe señalar que Takaoka et al. no investigaron la contribución de los neutrófilos y Lavillegrand no estudió los macrófagos. Es posible que ambas vías contribuyan al efecto de una dieta alta en grasas intermitente sobre la aterosclerosis acelerada. Además, ninguno de los estudios abordó el meollo de los mecanismos moleculares fundamentales por los cuales la dieta cíclica rica en grasas altera las características de las células inmunes que conducen a una aterosclerosis acelerada.

¿Son relevantes estos resultados en ratones para los humanos? Con algunas excepciones, muchos de los conocimientos derivados de la aterosclerosis en ratones se sostienen en humanos, pero la extrapolación de estos estudios en ratones a humanos debe hacerse con cautela. Takaoka et al. incluyeron datos humanos observacionales de un gran estudio prospectivo que evaluó el efecto de la exposición al colesterol en sangre sobre la cantidad de placas ateroscleróticas en la adultez posterior. Encontraron que la exposición al colesterol en la primera infancia y la adolescencia aumentaba la aterosclerosis en la adultez. Los datos dieron un apoyo modesto a los hallazgos de los autores, pero estaban lejos de ser concluyentes. Los estudios experimentales en los que se asignan a los humanos dietas altas en grasas cíclicas o intermitentes serían una prueba más directa. Aunque la evaluación de la aterosclerosis en este contexto podría no ser práctica debido al tiempo que tardaría en desarrollarse la aterosclerosis, se podrían monitorizar otros marcadores de activación inmunitaria e inflamación.

La implicación de la IL-1 β como mediador potencial del efecto de la dieta alta en grasas intermitente es de interés porque hay evidencia sólida de que la vía de la IL-1 β promueve la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. De hecho, un ensayo clínico a gran escala de una terapia que inhibe la IL-1 β demostró una reducción en los eventos cardiovasculares clínicos.

En conjunto, estos estudios enfatizan el profundo impacto de los patrones dietéticos en el sistema inmunológico innato y su papel en la aterosclerosis. Los hallazgos subrayan la importancia de la intervención temprana y sostenida sobre los factores de riesgo y ofrecen nuevos conocimientos sobre los mecanismos y los posibles objetivos terapéuticos para prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.



Efectos de una dieta alta en grasas intermitente en las arterias. Lavillegrand et al y Takaoka et al investigaron los efectos de los ciclos dietéticos en la aterosclerosis (la acumulación de placas grasas en la pared arterial). (a) En las arterias de ratones jóvenes expuestos a una dieta alta en grasas, comienzan a desarrollarse placas. Las células inmunes circulantes llamadas neutrófilos se infiltran en la pared arterial y contribuyen a la aterosclerosis. Las células inmunes llamadas macrófagos que residen en la pared arterial median procesos (autofagia y eferocitosis) que limpian los restos celulares, protegiendo contra la aterosclerosis. (b) Cuando los ratones se exponen a una dieta baja en grasas durante algunas semanas, los niveles de placa permanecen sin cambios, pero los neutrófilos disminuyen y los macrófagos residentes en los tejidos aumentan. (c) La reexposición a una dieta rica en grasas provoca un gran aumento de los neutrófilos, incluidos los neutrófilos inmaduros proinflamatorios liberados por la médula ósea, que producen la proteína inflamatoria interleucina (IL)-1 β . Además, los macrófagos residentes en los tejidos se agotan, lo que significa que los procesos de protección no pueden ocurrir con tanta eficiencia. Ambos mecanismos contribuyen a la aceleración de la aterosclerosis durante el ciclo de la dieta rica en grasas.

Daniel J. Rader & Kate Townsend Creasy. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03030-z>

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

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

Exceso de enfermedad cardiovascular en Asia

¿Por qué las enfermedades cardíacas afectan a tantos jóvenes del sur de Asia? Los genetistas están tratando de comprender los elevados riesgos de enfermedades cardíacas y metabólicas entre las personas de ascendencia del sur de Asia, pero algunos se preguntan si un enfoque puramente biológico es lo mejor.

El epidemiólogo **Mohammed Ali**, de la Universidad Emory en Atlanta, Georgia, ha estado pensando en la salud cardíaca durante gran parte de su vida. La enfermedad cardíaca temprana es común entre las personas con ascendencia del sur de Asia. Las personas de esta región, que incluye India, Pakistán, Bangladesh, Sri Lanka y las Maldivas, representan aproximadamente una cuarta parte de la población mundial, pero representan hasta el 60% de todos los casos de enfermedades cardíacas. Se trata de un desafío al que se enfrentan investigadores, médicos y responsables de la formulación de políticas. En lo que algunos médicos llaman la paradoja del sur de Asia, muchos de los integrantes de este grupo padecen enfermedades cardíacas a pesar de la ausencia de algunos factores de riesgo comunes, como fumar tabaco o tener un índice de masa corporal elevado. Es sorprendente, además, que un grupo tan grande y diverso, que abarca todo el mundo y tiene una variedad de dietas, estatus socioeconómicos y comportamientos, comparta este riesgo elevado, así como un riesgo superior al promedio de diabetes tipo 2, que en sí misma contribuye al riesgo de enfermedades cardíacas. La genética parecería ser un posible culpable, pero hasta ahora se han recopilado pocos datos sobre las personas de ascendencia del sur de Asia. Este grupo representa menos del 2% de los participantes en estudios genómicos y menos del 0.5% de los participantes en ensayos clínicos centrados en enfermedades cardiovasculares.

Eso está empezando a cambiar. En febrero, investigadores de la India completaron un esfuerzo para secuenciar 10 000 genomas en todo el país. El año pasado, el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de Estados Unidos lanzó un programa de 4 millones de dólares para reunir a un grupo de estudio de 10 000 personas con ascendencia del este, sur y sudeste asiático, o que se identifican como nativos de Hawái o de las islas del Pacífico. Y un programa de investigación llamado OurHealth, que se lanzó en octubre de 2023, tiene como objetivo cuantificar los factores de riesgo en la comunidad del sur de Asia, con un enfoque en los riesgos genéticos. Varios grupos de investigación esperan que la exploración de los genomas de las personas con ascendencia del sur de Asia conduzca a una nueva comprensión de los factores de riesgo, las oportunidades para la medicina de precisión y los posibles objetivos terapéuticos.

Pero incluso cuando estos proyectos se ponen en marcha, a algunos les preocupa que centrarse en la genética y la genómica de una población ampliamente definida simplifique demasiado el tema y conlleve algún riesgo. "Lo que ha hecho la genética es crear estos nuevos argumentos muy persuasivos de que en realidad hay diferencias biológicas que nos hacen diferentes", dice **Projit Bihari Mukharji**, un historiador de la ciencia de la Universidad Ashoka en Sonipat, India. Y eso podría tener consecuencias no deseadas, como una mayor racialización de la medicina o la promoción de la inacción en la lucha contra las enfermedades cardíacas y la diabetes.

La alta tasa de enfermedades cardiovasculares entre los asiáticos del sur no siempre fue evidente, ya que un estudio de 1941 señaló lo contrario. Encontró que alrededor del 1.3% de las muertes en un hospital de Mumbai se debían a enfermedades cardiovasculares, en comparación con el 8.4% en los Estados Unidos. Pero a finales de la década de 1960, comenzó a surgir un panorama preocupante en la diáspora del sur de Asia: en los Estados Unidos, el Reino Unido, Singapur y otros países, los inmigrantes de primera y segunda generación tenían tasas más altas de diabetes y enfermedades cardiovasculares en comparación con otros grupos raciales o étnicos en esos lugares. "Solíamos pensar que este era un fenómeno de los inmigrantes indios", dice **Viswanathan Mohan**, un médico que se especializa en diabetes en Chennai, India. Pero, después de que la India abriera su economía estatal a los inversores privados y extranjeros en 1991, las tasas de diabetes y enfermedades cardiovasculares

también comenzaron a aumentar allí, probablemente debido a la mayor disponibilidad de alimentos ricos en calorías y a una disminución de la actividad física gracias al aumento de la industrialización, dice Mohan.

A esto le siguieron muchos estudios epidemiológicos. **Jitendra Singh**, Ministro de Ciencia y Tecnología de la India, dijo en febrero que la preponderancia de los estudios que muestran riesgos elevados en todas las poblaciones e incluso después de generaciones que viven en el extranjero apunta a una causa genética.

A pesar de los limitados datos genéticos de los asiáticos meridionales, los científicos tienen la esperanza de que más investigaciones conduzcan a descubrimientos fructíferos. Algunos grupos de personas del sur de Asia muestran fuertes efectos fundadores (una baja tasa de diversidad genética que resulta de una pequeña población ancestral) por lo que a menudo tienen genotipos que no se encuentran en otros lugares. Algunos de estos genotipos han ayudado a orientar la investigación de fármacos. En Pakistán, los investigadores encontraron un grupo de personas que tienen mutaciones en un gen involucrado en la producción de ciertos triglicéridos. En comparación con los miembros de la familia que carecen de la mutación, los individuos con la mutación en ambas copias del gen tenían picos reducidos en los niveles de lípidos después de comer alimentos grasos, lo que podría ser protector contra la enfermedad cardiovascular.

"Ahora hay un desarrollo activo de fármacos reforzado por el hecho de que hay individuos que tenían dos copias inactivadas", dice **Pradeep Natarajan**, cardiólogo preventivo del Hospital General de Massachusetts y del Instituto Broad de Harvard y el MIT en Cambridge, que participó en el estudio.

Algunos estudios también han identificado factores de riesgo. Hace unos 15 años, los investigadores encontraron una mutación en un gen que codifica proteínas cardíacas en aproximadamente el 4% de las personas con ascendencia india. Esto puede provocar miocardiopatía, una enfermedad relativamente rara que debilita los músculos del corazón. La mutación no se ha encontrado en otras poblaciones, dice **Kumarasamy Thangaraj**, genetista del Centro de Biología Celular y Molecular en Hyderabad, India, quien dirigió el estudio. En los últimos años, él y su equipo han encontrado mutaciones en un gen diferente que podrían aumentar este riesgo, y que también se encontraron solo en personas de la India.

Identificar a las personas con un alto riesgo de formas comunes de enfermedad cardíaca también podría ser posible. En la última década, los investigadores y los cardiólogos han utilizado cada vez más las puntuaciones de riesgo poligénico para predecir la probabilidad de que una persona desarrolle una determinada enfermedad (Nature 562, 181–183; 2018). Se trata de algoritmos que tienen en cuenta todas las variantes genéticas que una persona podría tener y que se correlacionan con un riesgo elevado o reducido de un determinado trastorno, y luego las combinan en una puntuación general.

Las puntuaciones de riesgo poligénico han demostrado ser predictivas en algunas circunstancias. Pero solo son tan buenas como los datos en los que se basan, y no han sido suficientes para calcular el riesgo en las poblaciones del sur de Asia. Un estudio de las puntuaciones de riesgo de enfermedad de la arteria coronaria descubrió que aumentar la diversidad de la población en los datos de entrenamiento del algoritmo aumentaba su precisión, y no solo para los asiáticos del sur, sino para todos los demás. Por lo tanto, agregar más datos genómicos de individuos del sur de Asia podría mejorar estos modelos. Pero algunos son escépticos de que centrarse en la genética de los asiáticos del sur mejore su salud.

La medicina está tratando de dejar de tener en cuenta la raza y la etnia al brindar tratamiento. La raza es una clasificación social, no biológica, y se ha utilizado a menudo para excluir a personas de un tratamiento.

El año pasado, la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA) en Dallas, Texas, que crea estándares para cardiólogos, pasó a utilizar una calculadora de riesgo clínico para enfermedades cardiovasculares que, en casi todos los casos, no incluye la raza como variable. Pero la calculadora mantiene la herencia del sur de Asia como un "factor que aumenta el riesgo". "Queremos una medicina sin raza", dice **Sadiya Khan**, cardióloga de la Universidad Northwestern en Chicago, Illinois, que fue la autora principal de la calculadora de riesgo de la AHA. Pero la excepción hecha para los surasiáticos podría ser beneficiosa. Sin embargo, la guía de la AHA reconoce explícitamente que los factores que contribuyen a un riesgo elevado no son enteramente genéticos. En su calculadora, la herencia racial se utiliza como un indicador de los factores no genéticos que contribuyen al riesgo de enfermedad, incluso antes del nacimiento. Por ejemplo, dice **Nishi Chaturvedi**, epidemiólogo del *University College* de Londres, las mujeres del sur de Asia tienen más probabilidades de desarrollar diabetes durante el embarazo, lo que puede predisponer a sus hijos a la enfermedad. Esto no se puede explicar completamente por la genética, lo que sugiere un componente ambiental. Luego, a lo largo de la vida temprana, los niños del sur de Asia tienden a hacer menos ejercicio que los de otros grupos de población y tienen dietas ricas en carbohidratos. Y el lapso de tiempo para que los del sur de Asia pasen de un estado prediabético a un estado diabético es mucho más corto que para las personas blancas con rasgos similares, lo que dificulta que los médicos traten la enfermedad de manera temprana. Todo esto conduce a resultados negativos en la salud cardíaca. Hay quien dice que muchos de los factores que contribuyen a las disparidades en materia de salud son resultado del racismo. "El trauma intergeneracional que los surasiáticos tienen por el colonialismo, la experiencia migratoria, los factores estresantes relacionados con el asentamiento y la experiencia del racismo en un nuevo país avanzan hacia la alteración biológica de quiénes somos", dice **Ananya Tina Banerjee**, epidemióloga de la Universidad McGill en Montreal, Canadá, que se identifica como surasiática. Los investigadores que estudian los impulsores sociales y ambientales de las desigualdades dicen que estos factores están afectando a los surasiáticos de maneras que la medicina tiene dificultades para medir y tratar. Por ejemplo, en un análisis de los datos del Biobanco del Reino Unido, los participantes con ascendencia surasiática tenían alrededor de 2.4 veces más probabilidades de sufrir enfermedades cardiovasculares que los participantes con ascendencia europea. Pero cuando los investigadores ajustaron los datos por factores socioeconómicos, dieta, colesterol, medidas de inflamación y datos de comportamiento, ese riesgo se redujo a alrededor de 1.4 veces, lo que, según los investigadores, es probable que se deba a la genética.

Alka Kanaya, especialista en medicina interna de la Universidad de California en San Francisco, dice que, si los investigadores tuvieran una mejor comprensión de los factores contribuyentes no genéticos, estos podrían explicar una parte aún mayor del riesgo, reduciendo la proporción atribuible a la genética. Kanaya dirige un estudio llamado Mediadores de la aterosclerosis en los asiáticos del sur que viven en Estados Unidos (MASALA). Lanzado en 2010, ahora cuenta con 2300 participantes en San Francisco, Chicago y la ciudad de Nueva York, incluidas personas con ascendencia india, pakistaní y bangladesí. Kanaya y sus colegas están tratando de reconstruir cómo interactúan los factores de riesgo biológicos con los no biológicos. "Hay muchas diferencias sociales, conductuales y socioeconómicas que explicarán la mayor parte del riesgo", dice.

Ella y otros sostienen que si se pone más empeño en comprender estos determinantes sociales de la salud se podrían lograr más intervenciones que sean efectivas y escalables. "Necesitamos volver a empezar de cero y realmente hacer más co-creación con las comunidades", dice **Namratha Kandula**, cardióloga de la Universidad Northwestern e investigadora de MASALA. Los científicos de Chicago están probando terapia grupal para ayudar a los participantes a manejar sus dietas y estrés, y han creado un programa de ejercicios para madres e hijas. Banerjee está probando intervenciones similares en Montreal. Comenzó un grupo de ejercicios para mujeres en una mezquita y está brindando talleres educativos para niños con antecedentes familiares de diabetes.

Los investigadores que estudian las predisposiciones genéticas y aquellos que estudian los efectos ambientales reconocen que ambos están entrelazados. Pero a algunos les preocupa que el enfoque

en la genética pueda enviar el mensaje equivocado: que la enfermedad cardiovascular es inevitable, que está incorporada en los genes de los asiáticos del sur desde el nacimiento. **Naveed Sattar**, especialista en medicina cardiometabólica de la Universidad de Glasgow (Reino Unido), ha estudiado intervenciones que le dan esperanza, incluso mientras lidia con sus propios riesgos de enfermedad cardíaca. Ha descubierto que las intervenciones dietéticas ayudaron a los asiáticos del sur a prevenir y revertir la diabetes tipo 2, y que muchos medicamentos utilizados para controlar la enfermedad metabólica, como las estatinas y los medicamentos para la presión arterial, son eficaces en este grupo. Recientemente, Sattar descubrió que los exitosos medicamentos GLP-1 utilizados para tratar la diabetes son potencialmente más eficaces en los asiáticos del sur. “No es que la biología no afecte la salud de las personas, pero si se analiza la biología de forma aislada, en realidad no se va a marcar una diferencia para la gran mayoría de las personas, en particular para las más necesitadas”, afirma Kandula. Ella y otros sostienen que se debería prestar más atención a los factores sociales y culturales que contribuyen a las enfermedades cardíacas entre los asiáticos del sur, pero es difícil conseguir financiación para ese tipo de trabajos. Con el creciente interés en los estudios de cohorte del sur de Asia y la recopilación de más datos biológicos, Kanaya espera que el trabajo basado en las ciencias sociales siga el ritmo. “Estamos haciendo un gran trabajo financiando los estudios multiómicos. Ahora, destinemos también fondos suficientes para los estudios socioconductuales. Llevémoslos a la par, porque sabemos que habrá una interacción realmente importante”.

Anil Oza. *Nature* 633, 272-274 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02916-2>

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

La hiperlipidemia es un factor de riesgo importante de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). El riesgo de eventos cardiovasculares depende de la exposición acumulada durante la vida al colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) e, independientemente, de la evolución temporal de la exposición al LDL-C, y la exposición temprana se asocia con un mayor riesgo. Además, las fluctuaciones del LDL-C se asocian con los resultados de la ECVA. Sin embargo, no se comprenden los mecanismos precisos detrás de este mayor riesgo de ECVA. **Minoru Takaoka y colegas** hicieron la observación inesperada de 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 WD, a pesar de los niveles circulantes acumulativos similares de LDL-C. Observaron 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 nuevas vías biológicas, relacionadas con la organización de 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 vida adulta. En resumen, estos resultados identifican la exposición intermitente temprana 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 enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

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

El tejido cardíaco humano envejece en el espacio

En el transcurso de tan solo un mes en la Estación Espacial Internacional, el tejido cardíaco humano modificado se debilitó, sus patrones de “latido” se volvieron irregulares y sufrió cambios moleculares y genéticos que imitaron el efecto del envejecimiento. Pero el latido irregular desapareció después de regresar a la Tierra. Esto sugiere que la tripulación espacial, como los cosmonautas Oleg Kononenko y Nikolai Chub, que acaban de completar el periodo más largo de la historia en el espacio, probablemente experimenten estrés cardiovascular que se resuelve después de regresar a la Tierra.

Devin B. Mair, Jonathan H. Tsui, Ty Higashi y Deok-Ho Kim demuestran los efectos adversos de los vuelos espaciales en una plataforma automatizada de corazón en un chip enviada a la Estación Espacial Internacional. Esta plataforma replica el intrincado entorno del miocardio humano, ofreciendo una representación más fiel del comportamiento cardíaco más allá de los cultivos celulares bidimensionales (2D) convencionales y los estudios con animales. La innovación se ve subrayada por el diseño de un dispositivo que requiere una manipulación mínima por parte de los astronautas para mantener la viabilidad en el espacio. El deterioro mitocondrial y el posible estrés oxidativo son factores centrales de la disfunción tisular observada, que se manifiestan como un aumento de las arritmias durante las misiones espaciales y una pérdida sostenida de la fuerza de contracción, que persiste incluso después de regresar a la gravedad de la Tierra. Estos cambios inducidos por los vuelos espaciales imitan el envejecimiento cardíaco, lo que subraya el uso potencial del modelo en la investigación de enfermedades cardiovasculares relacionadas con el envejecimiento.

Con los planes actuales de misiones tripuladas a Marte y más allá, la necesidad de comprender, prevenir y contrarrestar mejor los efectos nocivos de los vuelos espaciales de larga duración en el cuerpo se está volviendo cada vez más importante. En este estudio, una plataforma automatizada de corazón en un chip fue enviada a la Estación Espacial Internacional en una misión de 1 mes durante la cual se monitorizó la función cardíaca contráctil en tiempo real. Al regresar a la Tierra, los tejidos cardíacos humanos (EHT) modificados se analizaron más a fondo con imágenes ultraestructurales y secuenciación de ARN para investigar el impacto de la microgravedad prolongada en la función y la salud de los cardiomiocitos. Los EHT de los vuelos espaciales exhibieron fuerzas de contracción significativamente reducidas, mayores incidencias de arritmias y mayores signos de alteración del sarcómero y daño mitocondrial. Los análisis transcriptómicos mostraron una regulación positiva de los genes y las vías asociadas con trastornos metabólicos, insuficiencia cardíaca, estrés oxidativo e inflamación, mientras que los genes relacionados con la contractilidad y la señalización del calcio mostraron una regulación negativa significativa. Finalmente, el modelado *in silico* reveló un vínculo potencial entre el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial que se correspondía con los resultados de la secuenciación de ARN. Esto representa un modelo *in vitro* para reproducir fielmente los efectos adversos de los vuelos espaciales en el tejido cardíaco diseñado en tres dimensiones (3D).

Devin B. Mair et al. Spaceflight-induced contractile and mitochondrial dysfunction in an automated heart-on-a-chip platform. PNAS, September 23, 2024. 121 (40) e2404644121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2404644121>.



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Tratamiento de la Diabetes tipo 1 con células madre

Wang y colegas acaban de presentar los resultados de un año de un paciente como análisis preliminar de un primer ensayo clínico en humanos de fase I (ChiCTR2300072200) que evalúa la viabilidad del trasplante autólogo de islotes derivados de células madre pluripotentes inducidas químicamente (islotes CiPSC) debajo de la vaina del recto anterior abdominal para el tratamiento de la diabetes tipo 1. El paciente logró una independencia sostenida de la insulina a partir de los 75 días posteriores al trasplante. El tiempo en el rango de glucemia objetivo del paciente aumentó de un valor inicial de 43.18% a 96.21% al mes 4 después del trasplante, acompañado de una disminución de la hemoglobina glucosilada, un indicador de los niveles de glucosa sistémica a largo plazo en un nivel no diabético. A partir de entonces, el paciente presentó un estado de control glucémico estable, con un tiempo en el rango de glucemia objetivo de >98% y una hemoglobina glucosilada de alrededor del 5%. Al cabo de un año, los datos clínicos cumplieron con todos los criterios de valoración del estudio sin indicios de anomalías relacionadas con el trasplante. Los resultados prometedores de este paciente sugieren que se justifican más estudios clínicos que evalúen el trasplante de islotes de CiPSC en la diabetes tipo 1.

Wang et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. Cell September 25, 2024.

Las neuronas del hambre que causan obesidad

La sustancia pegajosa que atrapa las neuronas del hambre provoca obesidad. Un mecanismo de la enfermedad metabólica se remonta a un andamiaje celular defectuoso que mantiene unidas las células del hambre del cerebro. Según una investigación realizada con ratones, la acumulación de una sustancia pegajosa que atrapa a las neuronas en un centro de control del apetito en el cerebro ha sido implicada en el empeoramiento de la diabetes y la obesidad. La sustancia también impide que la insulina llegue a las neuronas cerebrales que controlan el hambre. La inhibición de la producción de la sustancia hizo que los ratones perdieran peso, según los experimentos. Estos hallazgos apuntan a un nuevo factor desencadenante de los trastornos metabólicos y podrían ayudar a los científicos a identificar objetivos para los medicamentos destinados a tratar estas afecciones.

Las enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 y la obesidad pueden desarrollarse cuando las células del cuerpo se vuelven insensibles a la insulina, una hormona que regula los niveles de azúcar en sangre. Los científicos que buscan el mecanismo que causa esta resistencia a la insulina se han centrado en una parte del cerebro llamada núcleo arqueado (arcuato) del hipotálamo, que detecta los niveles de insulina y, en respuesta, ajusta el gasto de energía y las sensaciones de hambre. A medida que los animales desarrollan resistencia a la insulina, un tipo de andamiaje celular, llamado matriz extracelular, que mantiene en su lugar a las neuronas del hambre, se convierte en una sustancia viscosa desorganizada. Anteriormente, los investigadores habían notado que este andamiaje cambia cuando los ratones son alimentados con una dieta alta en grasas. Los investigadores querían ver si estos cambios cerebrales podrían impulsar la resistencia a la insulina en lugar de simplemente desarrollarse junto con ella y alimentaron a los ratones con una dieta alta en grasas y azúcar durante 12 semanas y monitorearon el andamiaje alrededor de las neuronas del hambre tomando muestras de tejido y monitoreando la actividad genética. Descubrieron que este andamiaje se volvió más grueso y pegajoso a las pocas semanas de que los ratones comenzaran la dieta poco saludable. A medida que estos animales ganaron peso, sus neuronas del hipotálamo se volvieron menos capaces de procesar la insulina normalmente, incluso cuando la hormona se inyectó directamente en sus cerebros. Esto sugiere que la pegajosidad del andamiaje impide que la insulina ingrese al cerebro.

Para intentar revertir estos cambios, los investigadores inyectaron a los ratones una enzima que digiere la sustancia viscosa o una molécula llamada fluorosamina que inhibe la formación del andamiaje. Ambos métodos lograron deshacerse con éxito del atasco pegajoso en los cerebros de los animales, lo que permitió una mayor absorción de insulina. La fluorosamina incluso hizo que los animales perdieran peso y aumentaran su gasto energético. Tratar la resistencia a la insulina apuntando a la estructura de soporte alrededor de las neuronas podría ser más seguro que apuntar directamente a las neuronas.

Este estudio demuestra que este andamiaje celular regula la señalización hormonal de una manera que afecta directamente al resto del metabolismo del cuerpo y conduce a la enfermedad. También orienta a centrarse no solo en las células individuales y los tipos de células, sino también en el material de empaque en el que se asientan las células.

Los experimentos demostraron que la inflamación en el hipotálamo provoca la alteración del andamiaje, pero el estudio no aborda qué causa la inflamación. Investigaciones anteriores han demostrado que las células cerebrales llamadas glía pueden afectar la integridad estructural del andamiaje. Todavía no está claro qué papel desempeña el andamiaje disfuncional en la causa de la enfermedad metabólica en comparación con otros factores desencadenantes de enfermedades bien establecidos. Se necesitan investigaciones futuras para investigar si esta sustancia viscosa surge a medida que los humanos desarrollan una enfermedad metabólica.

Las enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes tipo 2 se caracterizan por la resistencia a la insulina. Las células dentro del núcleo arqueado del hipotálamo (ARC), que son cruciales para regular el metabolismo, se vuelven resistentes a la insulina durante la progresión de la enfermedad metabólica, pero estos mecanismos no se comprenden por completo. **Cait A. Beddows y colegas** del departamento de Anatomía y Fisiología de la Universidad de Melbourne, en Victoria, Australia, fueron quienes investigaron el papel de una matriz extracelular especializada de proteoglicano de sulfato de condroitina, denominada red perineuronal, que rodea a las neuronas ARC. En la enfermedad metabólica, la red perineuronal del ARC se aumenta y se remodela, lo que impulsa la resistencia a la insulina y la disfunción metabólica. La interrupción de la red perineuronal en ratones obesos, ya sea enzimáticamente o con moléculas pequeñas, mejora el acceso de la insulina al cerebro, revirtiendo la resistencia a la insulina neuronal y mejorando la salud metabólica. Estos hallazgos identifican la remodelación de la matriz extracelular del ARC como un mecanismo fundamental que impulsa las enfermedades metabólicas.



Las neuronas que afectan el hambre pierden su capacidad de detectar la insulina cuando están recubiertas por un almacén pegajoso. Crédito: KTSDesign/SPL.

Max Kozlov. *Nature* 633, 752 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03025-w>.

Beddows, C.A., Shi, F., Horton, A.L. et al. Pathogenic hypothalamic extracellular matrix promotes metabolic disease. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07922-y>.

Milagro y Negocio de los Fármacos Anti-Obesidad

¿Por qué los medicamentos contra la obesidad parecen tratar tantas otras dolencias?

Desde el alcoholismo hasta el Parkinson, los científicos están estudiando los mecanismos que se esconden detrás del amplio potencial clínico de los medicamentos para bajar de peso.

Hay un bar en Baltimore, Maryland, al que muy pocas personas pueden entrar. Tiene una estación de cócteles, grifos de cerveza y estanterías repletas de bebidas alcohólicas. Pero sólo lo visitan científicos o voluntarios de ensayos de medicamentos, porque este bar es en realidad un laboratorio de investigación. En una pequeña sala de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, los científicos están aprovechando el ambiente del bar para estudiar si los medicamentos antiobesidad de gran éxito también podrían frenar los antojos de alcohol.

Hay cada vez más pruebas de que podrían hacerlo. Los estudios en animales y los análisis de los registros médicos electrónicos sugieren que la última ola de medicamentos para bajar de peso, conocidos como agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), reducen muchos tipos de antojos o adicciones, desde el alcohol hasta el consumo de tabaco.

“Necesitamos ensayos clínicos aleatorios como próximo paso”, dice **Lorenzo Leggio**, investigador de adicciones en el NIH en Baltimore. En el ensayo que dirige, los voluntarios se sientan en la barra y ven, huelen y sostienen sus bebidas favoritas, mientras pasan por pruebas como preguntas sobre sus antojos; por separado, a los participantes se les escanea el cerebro mientras miran imágenes de alcohol. A algunos se les administrará el fármaco para adelgazar semaglutida (comercializado como Wegovy) y a otros un placebo.

La reducción de la adicción no es el único beneficio adicional potencial de los fármacos GLP-1. Otros estudios han sugerido que pueden reducir el riesgo de muerte, accidentes cerebrovasculares y ataques cardíacos para las personas con enfermedades cardiovasculares o enfermedades renales crónicas, aliviar los síntomas de la apnea del sueño e incluso retrasar el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Actualmente hay cientos de ensayos clínicos que prueban los fármacos para estas afecciones y otras tan variadas como la enfermedad del hígado graso, la enfermedad de Alzheimer, la disfunción cognitiva y las complicaciones del VIH.

“Estamos en una fase en la que los fármacos basados en GLP-1 se están considerando como posibles curas para todas las enfermedades existentes”, afirma **Randy Seeley**, especialista en obesidad de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, que ha asesorado y recibido financiación para investigación de varias empresas que desarrollan fármacos contra la obesidad.

Podrían pasar años hasta que se demuestre en qué casos son útiles los fármacos. Comprender cómo funcionan podría ser aún más difícil. En algunos casos, como en el caso de las personas con enfermedades cardiovasculares, la razón parece sencilla: la pérdida de peso es casi seguro que proporciona gran parte del beneficio. Pero los efectos observados en enfermedades como la adicción y la enfermedad de Parkinson implican otros mecanismos que están lejos de ser desentrañados.

Descifrarlos, señala Leggio, podría ayudar a explicar por qué algunas personas responden mejor que otras a los fármacos y cómo mitigar los posibles efectos secundarios, como náuseas, estreñimiento, reducción de la masa muscular durante la pérdida de peso y (en casos raros) pancreatitis.

Según **Daniel Drucker**, endocrinólogo de la Universidad de Toronto (Canadá), que asesora a empresas de fármacos contra la obesidad y recibe financiación para sus investigaciones, los fármacos que funcionan y son seguros pueden ser suficientes para la mayoría de los médicos y personas que buscan tratamiento. “Pero si se intenta sacar provecho de un posible efecto terapéutico y mejorar aún más la próxima generación de un fármaco, hay que saber dónde y cómo funciona”, afirma.

La propiedad clave de los fármacos contra la obesidad es que imitan la hormona natural GLP-1 y activan los mismos receptores a los que normalmente se dirigiría. Pero como los fármacos sintéticos tienen una vida útil prolongada, sus efectos se extienden mucho más allá de los de la hormona que copian.

En el cuerpo hay dos sistemas naturales de GLP-1: uno en el intestino y otro en el cerebro. Después de cada comida, las células del revestimiento del intestino producen GLP-1, lo que estimula al páncreas a liberar insulina, que ayuda a regular los niveles de azúcar en sangre, suprimir el apetito y

ralentizar la digestión. El segundo sistema se activa solo en determinadas circunstancias, como después de una comida copiosa o en respuesta a un factor estresante como una infección. En estos casos, las neuronas del rombencéfalo también pueden producir GLP-1, y existen receptores para esta hormona en muchas neuronas del cerebro, incluidas las implicadas en el control del apetito, la regulación del estado de ánimo, la recompensa y el movimiento. Estos sistemas parecen estar completamente separados. En un principio se creía que el GLP-1 intestinal se comunicaba con las neuronas del rombencéfalo mediante señales a través del nervio vago (que asciende por el tronco encefálico), pero los investigadores han demostrado que estos sistemas no suelen interactuar. La hormona intestinal se metaboliza rápidamente después de liberarse en el torrente sanguíneo: desaparece en tan solo unos minutos.

Los fármacos sintéticos GLP-1, por el contrario, duran mucho más tiempo en el cuerpo: una semana o más en el caso de la semaglutida y otro fármaco llamado tirzepatida. Eso les da una mejor oportunidad de llegar al cerebro.

Es probable que los fármacos se dirijan a los receptores GLP-1 tanto en los órganos periféricos como en el cerebro, dice **Karolina Skibicka**, neurocientífica de la Universidad Estatal de Pensilvania en *University Park*, Pensilvania, y de la Universidad de Gotemburgo, Suecia, que también ha recibido financiación y ha sido consultora de empresas de fármacos contra la obesidad. “Esa es una gran diferencia con respecto a lo que hace normalmente nuestra fisiología”, dice. “Ésta es parte de la razón por la que estos fármacos han tenido tanto éxito no sólo en el tratamiento de la obesidad, sino también potencialmente de otras enfermedades”, añade.

Sigue sin estar claro hasta qué profundidad llegan realmente los fármacos al cerebro. Los estudios realizados en animales sugieren que algunos fármacos de esta clase pueden atravesar la barrera hematoencefálica, la capa protectora que dicta qué sustancias pueden entrar en el cerebro. Pero algunos científicos dicen que los medicamentos no pueden penetrar profundamente y sólo son capaces de acceder a ciertas regiones donde la barrera hematoencefálica podría ser permeable, lo que podría desencadenar una cascada de señales desde allí. Un estudio patrocinado por la industria descubrió que la semaglutida no cruza la barrera hematoencefálica.

“Estos medicamentos son capaces de activar regiones profundas dentro del cerebro que claramente no pueden penetrar. Y esto sigue siendo un misterio”, dice Drucker, cuya investigación sobre la hormona GLP-1 contribuyó al desarrollo de los medicamentos.

A pesar de ese misterio, cada vez está más claro que los medicamentos contra la obesidad podrían suprimir la adicción de maneras relacionadas con la forma en que suprimen el apetito.

Para el control del apetito, los estudios en animales sugieren que los medicamentos actúan predominantemente sobre los receptores GLP-1 en las neuronas ubicadas en el hipotálamo y el rombencéfalo. Estas regiones regulan funciones como el hambre, la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca. Pero eso no es todo lo que hacen. Las drogas también afectan a las vías neuronales que gobiernan el gusto, la recompensa y el valor, una propiedad que los neurocientíficos llaman prominencia, dice **Allison Shapiro**, especialista en desarrollo neurológico en el Campus Médico Anschutz de la Universidad de Colorado en Aurora. El neurotransmisor dopamina tiene un papel importante en estas vías, pero no es el único actor: los circuitos son complejos y no se comprenden del todo.

Los efectos de las drogas sobre la recompensa y la prominencia sugieren por qué también podrían afectar los antojos y la adicción, dice Leggio. Se cree que amortiguan el sistema de recompensa del cerebro para que una persona no sienta la necesidad de beber otra copa de vino, fumar otro cigarrillo o comer otra porción de pizza para obtener esa oleada extra de placer. Esto no significa necesariamente que las drogas reducirían la capacidad de las personas para sentir placer, solo que podrían estar menos inclinadas a repetir sus comportamientos en una búsqueda continua de recompensa.

Hay otro factor a tener en cuenta en el caso de la adicción, añade Leggio: sustancias como el alcohol y la metanfetamina pueden alterar la barrera hematoencefálica, lo que podría afectar a la acción de los fármacos GLP-1. “Dar un fármaco de este tipo a una persona sana puede ser diferente a dárselo a alguien que tiene un trastorno adictivo y cuya barrera hematoencefálica ha sido destruida”, afirma.

Se están probando medicamentos GLP-1 como formas de tratar trastornos por consumo de múltiples sustancias. Un pequeño ensayo, no publicado, pero presentado en una conferencia en febrero,

descubrió que las personas que se sometían a un tratamiento por trastorno por consumo de opioides y que tomaban un fármaco GLP-1 llamado liraglutida informaron de una reducción del 40% en los antojos de opioides. Otro estudio está evaluando el potencial de la exenatida, otro imitador del GLP-1, para tratar la adicción a la cocaína. Los ensayos clínicos también están investigando si la semaglutida, la liraglutida y la exenatida pueden ayudar a las personas a dejar de fumar.

En el caso de algunas enfermedades, los beneficios de estos medicamentos se derivan directamente de la pérdida de peso. Por ejemplo, se sabe que las personas con enfermedades cardiovasculares se benefician de la pérdida de peso y, en consecuencia, de la eliminación de la grasa acumulada que podría contribuir a la obstrucción de las arterias. No es de extrañar que un ensayo haya descubierto que las personas con enfermedades cardíacas que eran obesas o tenían sobrepeso redujeron su riesgo de sufrir un evento cardiovascular grave (incluida la muerte, un derrame cerebral o un ataque cardíaco) en un 20% cuando tomaron semaglutida.

La pérdida de peso también es una terapia eficaz para las personas con apnea obstructiva del sueño, porque el exceso de peso produce depósitos de grasa en el cuello, que pueden bloquear temporalmente las vías respiratorias durante el sueño. Un ensayo con tirzepatida mostró beneficios para esta afección.

Tal vez de forma menos obvia, la pérdida de peso también explica por qué la semaglutida alivia una afección que afecta a los ovarios, llamada síndrome de ovario poliquístico (SOP). Los estudios ya habían establecido que perder peso y seguir una dieta saludable puede ayudar a reducir los síntomas del SOP, que se asocia con un exceso de testosterona, períodos irregulares o faltantes y resistencia a la insulina, una afección en la que las células del cuerpo tienen problemas para usar la insulina para absorber el azúcar (glucosa) de la sangre.

En un ensayo clínico presentado el año pasado (pero aún no publicado), los investigadores trataron a niñas y mujeres jóvenes con SOP que eran obesas con semaglutida o un programa intensivo dirigido por un dietista durante cuatro meses. Ambos grupos experimentaron reducciones en la testosterona y un mayor número de períodos. En el grupo de semaglutida, cuanto más peso perdieron las participantes, mayores fueron sus mejoras. "Lo que descubrimos fue que la semaglutida, como se esperaba, mejora el metabolismo de la glucosa. Pero todas las demás mejoras reproductivas y metabólicas se debieron a la pérdida de peso", dice **Melanie Cree**, endocrinóloga pediátrica del Campus Médico Anschutz de la Universidad de Colorado, que dirigió el ensayo.

Pero hay muchas enfermedades en las que la pérdida de peso no explica los beneficios de los medicamentos. Un ensayo clínico en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica descubrió que la semaglutida redujo el riesgo de complicaciones renales graves, incluida la necesidad de diálisis y trasplante, en un 24%. El estudio concluyó que el mecanismo de protección renal no estaba relacionado con los cambios en el peso corporal de los participantes. Los autores plantean, en cambio, la hipótesis de que el medicamento actúa reduciendo la inflamación en el riñón.

La inflamación se produce cuando las células inmunes se apresuran a llegar al lugar de una lesión o enfermedad para iniciar el proceso de curación. Pero si se vuelve crónica, esto puede contribuir a problemas de salud. Los experimentos con animales han demostrado que los medicamentos que actúan sobre los receptores GLP-1 pueden reducir la inflamación en los riñones, el corazón y el hígado.

Esto ayuda a explicar los efectos positivos de la survodutida (un fármaco que imita tanto al GLP-1 como al glucagón, otra hormona implicada en la regulación del azúcar en sangre) en un tipo de enfermedad del hígado graso llamada esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica. En un ensayo clínico, el fármaco produjo mejoras en la enfermedad en el 47-62% de los participantes, dependiendo de la dosis que recibieron.

El mecanismo involucra al cerebro así como a los órganos periféricos. Hay muchos lugares en el cuerpo donde se pueden encontrar receptores de GLP-1 en las células inmunes, por lo que esa es una ruta obvia. Pero en algunos tejidos donde los fármacos reducen la inflamación, no hay muchos receptores de GLP-1. Un estudio realizado el año pasado descubrió que en dichos órganos, es probable que los receptores de GLP-1 en el cerebro sean responsables de los efectos antiinflamatorios. Cuando los investigadores bloquearon los receptores de GLP-1 en los cerebros de los animales utilizando métodos genéticos o fármacos, los tratamientos ya no redujeron la inflamación en múltiples tejidos, lo que confirmó la conexión.

El efecto antiinflamatorio también podría explicar cómo los fármacos GLP-1 ayudan a aliviar los síntomas de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer. Los fármacos aprobados para estas enfermedades no se dirigen a la inflamación cerebral excesiva que es característica de estas enfermedades.

En un ensayo, las personas con Parkinson que tomaron exenatida mejoraron significativamente sus capacidades motoras en comparación con las personas que recibieron un placebo. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III más amplio que prueba el mismo fármaco, cuyos resultados se esperan para este año. **Tom Foltynie**, un neurólogo del *University College* de Londres que dirige el trabajo, comenzó a explorar el potencial de la exenatida en 2008, inspirado por la investigación básica que demostraba sus propiedades neuroprotectoras en modelos animales.

El Parkinson es causado en parte por alteraciones en las mitocondrias de las neuronas, los orgánulos celulares responsables de la producción de energía. Cuando las células se quedan sin energía, no pueden repararse a sí mismas y las conexiones celulares dejan de funcionar. Esto provoca inflamación, lo que posiblemente agrave aún más la situación, dice Foltynie. Algunas de las neuronas afectadas producen dopamina, que desempeña un papel en el movimiento y la coordinación y explica los principales síntomas de la enfermedad.

La hipótesis de Foltynie es que la exenatida reduce la inflamación y mejora la función mitocondrial, lo que podría permitir que las neuronas comiencen a funcionar de nuevo, mejorando los síntomas motores.

Christian Hölscher, neurocientífico de la Academia de Innovaciones en Ciencias Médicas de Henan en Zhengzhou, China, dice que la evidencia clínica sobre la utilidad de los medicamentos GLP-1 en el párkinson ya es convincente y que, si son positivos, los resultados del ensayo de fase III para la exenatida cambiarán las reglas del juego para la práctica clínica. Hölscher es el director científico de Kariya Pharmaceuticals, una empresa de biotecnología danesa en Copenhague que está explorando los medicamentos GLP-1 como una forma de tratar las enfermedades neurodegenerativas.

Ahora está trabajando en estrategias para desarrollar fármacos GLP-1 que penetren en el cerebro en concentraciones más altas que los fármacos disponibles actualmente. “Existe una clara correlación entre la capacidad de entrar en el cerebro y el efecto neuroprotector”, afirma.

Un mecanismo similar podría explicar también algunos resultados preliminares prometedores para la enfermedad de Alzheimer. Los colegas de Hölscher presentaron un pequeño estudio inédito en una conferencia en julio que sugería que el deterioro cognitivo en las personas con Alzheimer que tomaron liraglutida fue un 18% más lento a lo largo de un año en comparación con las que recibieron un placebo.

La semaglutida también se está evaluando para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer temprana en dos grandes ensayos clínicos patrocinados por el fabricante de medicamentos Novo Nordisk, con sede en Bagsvaerd, Dinamarca.

La lista de usos potenciales de los medicamentos GLP-1 no termina ahí. Dado que se cree que los medicamentos actúan sobre el neurotransmisor serotonina (el objetivo de muchos antidepresivos), los investigadores se preguntan si podrían tener el potencial para tratar la depresión y la ansiedad. Por ejemplo, Skibicka y sus colegas estudiaron el efecto de la hormona natural GLP-1 y del fármaco exenatida en ratas, y descubrieron que la administración crónica de ambas sustancias reducía el comportamiento similar a la depresión en estos animales. No está claro si los efectos serían los mismos para los humanos, pero al menos un ensayo clínico está en marcha para evaluar la semaglutida como tratamiento para la disfunción cognitiva en personas con trastorno depresivo mayor.

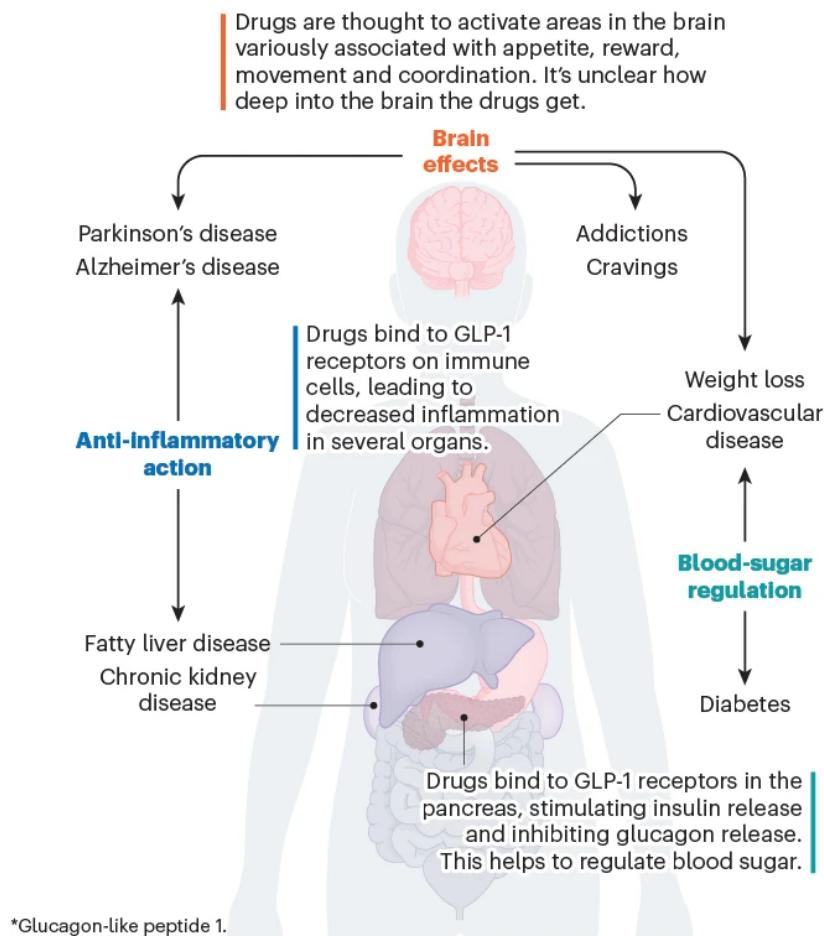
Cada vez es más difícil encontrar un sistema corporal que no se vea afectado de alguna manera por los fármacos. Los investigadores también están investigando cómo estos fármacos podrían afectar la fertilidad y explorando su potencial para tratar enfermedades inflamatorias como la artritis. Pero el campo debe seguir siendo cauteloso, dice Seeley, particularmente al decidir si las personas que no tienen sobrepeso u obesidad deben tomar los medicamentos, considerando sus efectos secundarios.

Tamas Horvath, neurocientífico de la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut, cuestiona la idea de que estos medicamentos sean una panacea, especialmente porque los investigadores aún no saben cuáles podrían ser sus efectos a largo plazo. “No sabemos los resultados de su uso continuo durante años y décadas”, afirma.

Enfermedades en las que se están ensayando los medicamentos para la obesidad: (i) Apnea del sueño (Tirzepatida): Menor gravedad en adultos obesos con apnea; (ii) Aterosclerosis (por enfermedad cardíaca) (Tirzepatida): Menor riesgo de enfermedad (en adultos con sobrepeso); (iii) Resultados cardiovasculares graves (Semaglutida): Menor riesgo de muerte y otros resultados cardiovasculares graves; (iv) Enfermedad renal crónica (Semaglutida): Menor riesgo de resultados renales graves y muerte por causas cardiovasculares; (v) Enfermedad de Parkinson (Exenatida): Mejora de las habilidades motoras; (vi) Enfermedad de Alzheimer (Liraglutida): Deterioro cognitivo más lento; (vii) Síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Semaglutida): Mejores mediciones reproductivas (niveles de testosterona y número de períodos); (viii) Enfermedad del hígado graso (esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica) (Survodutida): Mejoría de los síntomas; contenido reducido de grasa hepática; (ix) Infertilidad masculina (Liraglutida): Mejora de los parámetros espermáticos (en hombres con hipogonadismo funcional); (x) Trastorno por consumo de opioides (Liraglutida): Reducción de los antojos de opioides; (xi) Tabaquismo (Exenatida): Mejora de la abstinencia de fumar; (xii) Ideación suicida (Semaglutida): Reducción del riesgo de ideas suicidas; (xiii) Trastorno por consumo de tabaco (Semaglutida): Reducción del riesgo de trastorno por consumo de tabaco; (xiv) Trastorno por consumo de cannabis (Semaglutida): Reducción del riesgo de trastorno por consumo de cannabis; (xv) Trastorno por consumo de alcohol (Semaglutida): Reducción del riesgo de trastorno por consumo de alcohol; (xvi) Depresión (Exenatida): Reducción del comportamiento similar a la depresión; (xvii) Infertilidad femenina (Hormona GLP-1 y exenatida): Mejora de las mediciones reproductivas.

WHERE DO OBESITY DRUGS ACT?

The mechanisms of GLP-1* drugs are not fully understood. But these are some of the pathways likely to be involved in their effects.



La dieta rica en grasas aumenta la aterosclerosis mediante la reprogramación de los neutrófilos

Las respuestas inmunitarias sistémicas causadas por la hipercolesterolemia crónica contribuyen a la aterosclerosis. Sin embargo, las personas a menudo cambian sus hábitos alimentarios con el tiempo, y los efectos de una dieta alta en grasas alternada (HFD) sobre la aterosclerosis siguen sin estar claros. **Jean-Rémi Lavillegrand y colegas** desarrollaron un protocolo utilizando ratones propensos a la aterosclerosis para comparar una HFD alternada *versus* continua mientras mantenían períodos de exposición generales similares. Descubrieron que una HFD alternada aceleraba la aterosclerosis en ratones *Ldlr*^{-/-} y *ApoE*^{-/-} en comparación con una HFD continua. Este efecto proaterogénico de la HFD alternada también se observó en ratones *ApoE*^{-/-}*Rag2*^{-/-} que carecían de células T, B y T asesinas naturales, descartando el papel del sistema inmunológico adaptativo en el fenotipo observado. La interrupción de la HFD en el grupo de HFD alternante reguló negativamente RUNX13, promoviendo la señalización inflamatoria en los progenitores mieloides de la médula ósea. Después de la reexposición a una dieta alta en grasas, estas células produjeron IL-1 β , 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-1 β abolieron la 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-1 β en la aterosclerosis acelerada inducida por la dieta alta en grasas alternada.

Se espera que las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la aterosclerosis sigan siendo la principal causa de muerte a nivel mundial en los próximos 15 años debido a una prevalencia en rápido aumento en los países en desarrollo y Europa del Este y la creciente incidencia de la obesidad y la diabetes en los países occidentales. Estos hechos nos obligan a revisar las enfermedades cardiovasculares y considerar nuevas estrategias para la predicción, la prevención y el tratamiento. Los estudios humanos, así como los modelos animales experimentales, han proporcionado evidencia acumulada de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de las arterias de tamaño grande y mediano que se desarrolla en respuesta a la retención subendotelial y la modificación de las lipoproteínas que contienen ApoB (lipoproteínas de baja densidad). La activación inflamatoria de las células endoteliales orquesta el reclutamiento de diferentes subconjuntos de leucocitos circulantes, en particular monocitos, en la pared vascular. Los monocitos reclutados contribuyen sustancialmente al grupo de macrófagos de la íntima, que promueven el crecimiento de la placa aterosclerótica después de la diferenciación, la activación y la proliferación. Estudios más recientes han demostrado que los neutrófilos circulantes también participan en la fase temprana de la aterosclerosis experimental, así como en la rotura de la placa en los pacientes.

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de la aterosclerosis se basa en modelos experimentales en los que se utilizan animales alimentados de forma continua con una dieta rica en grasas, lo que conduce a una hipercolesterolemia crónica, que difiere de la condición humana, en la que los cambios en los hábitos alimentarios a lo largo del tiempo son frecuentes, por diversas razones (temporada, migración de país y comportamiento social), y se asocian a variaciones en los niveles plasmáticos de colesterol. En la misma línea, la interrupción de las estatinas conduce a un aumento de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. En general, se sabe poco sobre las consecuencias de una alternancia de una dieta rica en grasas y una reexposición a la hipercolesterolemia sobre la aterosclerosis.

Esta cuestión ha adquirido aún más importancia desde la reciente observación de que las células mieloides pueden adaptar un fenotipo proinflamatorio no específico de larga duración, un proceso denominado inmunidad entrenada, tras una breve exposición a patrones moleculares asociados a peligros, incluidos componentes de membrana de microorganismos o lípidos oxidados, *in vitro* o *in vivo*. Esta programación inmunometabólica compleja permite una respuesta celular robusta a la reestimulación, especialmente en lo que respecta a la producción de citocinas.

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

PTER es una hidrolasa de N-acetiltaurina que regula la alimentación y la obesidad

La taurina es un micronutriente condicionalmente esencial y uno de los aminoácidos más abundantes en los seres humanos. En el metabolismo endógeno de la taurina, las enzimas dedicadas están involucradas en la biosíntesis de taurina a partir de cisteína y en el metabolismo posterior de los metabolitos secundarios de taurina. Un metabolito de la taurina es la N-acetiltaurina. Los niveles de N-acetiltaurina están regulados dinámicamente por estímulos que alteran el flujo de taurina o acetato, incluido el ejercicio de resistencia, la suplementación dietética con taurina y el consumo de alcohol. Hasta el momento, las identidades de las enzimas involucradas en el metabolismo de la N-acetiltaurina y las funciones potenciales de la N-acetiltaurina en sí mismas han permanecido desconocidas. **Wei Wei y colegas** demuestran que la enzima huérfana asociada al índice de masa corporal relacionada con la fosfotriesterasa (PTER) es una hidrolasa fisiológica de N-acetiltaurina. *In vitro*, PTER cataliza la hidrólisis de N-acetiltaurina a taurina y acetato. En ratones, PTER se expresa en el riñón, el hígado y el tronco encefálico. La ablación genética de Pter en ratones da como resultado la pérdida completa de la actividad de hidrólisis de N-acetiltaurina tisular y un aumento sistémico en los niveles de N-acetiltaurina. Después de estímulos que aumentan los niveles de taurina, los ratones knock out de Pter muestran una ingesta de alimentos reducida, resistencia a la obesidad inducida por la dieta y una mejor homeostasis de la glucosa. La administración de N-acetiltaurina a ratones obesos de tipo salvaje también reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal de una manera dependiente de GFRAL. Estos datos colocan a PTER en un nodo enzimático central del metabolismo secundario de la taurina y revelan un papel para PTER y N-acetiltaurina en el control del peso corporal y el equilibrio energético.

Wei, W., Lyu, X., Markhard, A.L. et al. PTER is a N-acetyltaurine hydrolase that regulates feeding and obesity. *Nature* 633, 182–188 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07801-6>

El neuropéptido Y protege de la obesidad al mantener la grasa termogénica

Las mutaciones humanas en el neuropéptido Y (NPY) se han relacionado con un índice de masa corporal elevado, pero no con patrones dietéticos alterados. **Yitao Zhu y colegas** descubrieron el mecanismo por el cual el NPY en las neuronas simpáticas protege de la obesidad. Las imágenes de tejido adiposo marrón y blanco de ratón (BAT y WAT, respectivamente) aclarado establecieron que los axones simpáticos NPY+ son un subconjunto más pequeño que se asigna principalmente a la perivascularización; el análisis de conjuntos de datos de secuenciación de ARN de células individuales identificó a las células murales como las principales células sensibles a NPY en los tejidos adiposos. NPY sostiene la proliferación de células murales, que son una fuente de adipocitos termogénicos tanto en BAT como en WAT. La obesidad inducida por la dieta conduce a la neuropatía de los axones NPY+ y al agotamiento concomitante de las células murales. Este defecto se replicó en ratones con NPY abolido de las neuronas simpáticas. La pérdida de NPY en las neuronas simpáticas blanqueó el BAT interescapular, reduciendo su capacidad termogénica y disminuyendo el gasto de energía antes del inicio de la obesidad. También causó obesidad de inicio adulto en ratones alimentados con una dieta de pienso regular y los volvió más susceptibles a la obesidad inducida por la dieta sin aumentar el consumo de alimentos. Estos resultados indican que, en relación con el NPY central, el NPY periférico producido por los nervios simpáticos tiene el efecto opuesto sobre el peso corporal al sostener el gasto energético independientemente de la ingesta de alimentos.

Zhu, Y., Yao, L., Gallo-Ferraz, A.L. et al. Sympathetic neuropeptide Y protects from obesity by sustaining thermogenic fat. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07863-6>



eurospes
health

Enfermedades Infecciosas

Se identifican nuevos agentes patógenos de alto riesgo infeccioso en animales

Animales como los perros mapaches, visones y ratas almizcleras se crían para obtener pieles y, a veces, se utilizan como alimentos o productos medicinales, pero también son reservorios potenciales de patógenos emergentes. **Jin Zhao y colegas**, del Departamento de Epidemiología, Facultad de Salud Pública, Instituto de Enfermedades Infecciosas y Bioseguridad de Shanghái, Universidad de Fudan, Shanghái, China, realizaron una secuenciación metatranscriptómica de una sola muestra de tejidos internos de 461 animales que se encontraron muertos debido a una enfermedad. Caracterizamos 125 especies de virus, incluidas 36 que eran nuevas y 39 con un riesgo potencialmente alto de transmisión entre especies, incluido el contagio zoonótico. En particular, identificaron siete especies de coronavirus, ampliando su rango de hospedadores conocidos, y documentaron la transmisión entre especies de un nuevo coronavirus respiratorio canino a perros mapaches y de coronavirus similares al HKU5 de murciélago a visones, presentes en gran abundancia en los tejidos pulmonares. Se detectaron tres subtipos del virus de la influenza A (H1N2, H5N6 y H6N2) en los pulmones de cobayas, visones y ratas almizcleras, respectivamente. Se detectaron múltiples virus zoonóticos conocidos, como el virus de la encefalitis japonesa y el ortoreovirus de los mamíferos en cobayas. Los perros mapaches y los visones son portadores del mayor número de virus potencialmente de alto riesgo, mientras que los virus de las familias Coronaviridae, Paramyxoviridae y Sedoreoviridae infectaban comúnmente a múltiples huéspedes. Estos datos también revelan la posible transmisión del virus entre animales de granja y animales salvajes, y de humanos a animales de granja, lo que indica que la cría de pieles representa un importante centro de transmisión de zoonosis virales.

Zhao, J., Wan, W., Yu, K. et al. *Farmed fur animals harbour viruses with zoonotic spillover potential. Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07901-3>

Panorama epidemiológico de alta resolución de ~290 000 genomas del SARS-CoV-2 en Dinamarca

Grandes cantidades de datos genómicos, demográficos y espaciales de patógenos están transformando nuestra comprensión de la aparición y propagación del SARS-CoV-2. **Mark P. Khurana y colegas** de la Sección de Epidemiología, del Departamento de Salud Pública de la Universidad de Copenhague, en Dinamarca, examinaron los impulsores de la evolución molecular y la propagación de 291 791 genomas del SARS-CoV-2 de Dinamarca en 2021. Con una tasa de secuenciación que supera constantemente el 60% y hasta el 80% de muestras positivas por PCR entre marzo y noviembre, el conjunto de genomas virales es ampliamente representativo de toda la epidemia. Identificaron un aumento constante de la diversidad viral a lo largo del tiempo, con picos notables tras la importación de nuevas variantes (p. ej., Delta y Omicron). Al vincular los datos genómicos con datos demográficos a nivel individual de los registros nacionales, descubrieron que los individuos de <15 y >75 años tenían una menor contribución al cambio molecular en comparación con otros grupos de edad, pero tasas evolutivas moleculares similares, lo que sugiere una menor probabilidad de introducir nuevas variantes. De manera similar, encontraron un mayor cambio molecular entre los individuos vacunados, lo que sugiere una evasión inmunológica. También observaron evidencia de transmisión en áreas rurales para seguir procesos de difusión predecibles. Por el contrario, se espera que las áreas urbanas sean más complejas debido a su alta movilidad, lo que enfatiza el papel de la estructura de la población en el impulso de la propagación del virus. Estos análisis destacan el valor agregado de integrar datos genómicos con información demográfica y espacial detallada, particularmente en ausencia de encuestas de infección estructuradas.

Khurana, M.P., Curran-Sebastian, J., Scheidwasser, N. et al. *High-resolution epidemiological landscape from ~290,000 SARS-CoV-2 genomes from Denmark. Nat Commun* 15, 7123 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51371-0>

Seguridad cardiovascular de diferentes dosis de vacunación contra la COVID-19 entre 46 millones de adultos en Inglaterra

La primera dosis de las vacunas contra la COVID-19 provocó una reducción general de los eventos cardiovasculares y, en casos raros, de las complicaciones cardiovasculares. Hay menos información sobre el efecto de la segunda dosis y de las dosis de refuerzo en las enfermedades cardiovasculares. Utilizando registros de salud longitudinales de 45.7 millones de adultos en Inglaterra entre diciembre de 2020 y enero de 2022, **Samantha Ip y colegas** de la *British Heart Foundation Cardiovascular Epidemiology Unit, Department of Public Health and Primary Care, Centre for Cancer Genetic Epidemiology*, y del *Victor Phillip Dahdaleh Heart and Lung Research Institute de la University of Cambridge*, en Cambridge, Reino Unido, compararon la incidencia de complicaciones trombóticas y cardiovasculares hasta 26 semanas después de la primera, segunda y dosis de refuerzo de las marcas y combinaciones de vacunas COVID-19 utilizadas durante el programa de vacunación del Reino Unido con la incidencia antes o sin la vacunación correspondiente. La incidencia de eventos trombóticos arteriales comunes (principalmente infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico) fue generalmente menor después de cada dosis de vacuna, marca y combinación. De manera similar, la incidencia de eventos trombóticos venosos comunes (principalmente embolia pulmonar y trombosis venosa profunda de miembros inferiores) fue menor después de la vacunación. Hubo una mayor incidencia de daños raros informados previamente después de la vacunación: trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna después de la primera vacunación con ChAdOx1, y miocarditis y pericarditis después de la primera, segunda y transitoriamente después de la vacunación de refuerzo con ARNm (BNT-162b2 y ARNm-1273).

Ip, S., North, T.L., Torabi, F. et al. Cohort study of cardiovascular safety of different COVID-19 vaccination doses among 46 million adults in England. Nat Commun 15, 6085 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49634-x>.

Factores de estilo de vida modificables y riesgo de secuelas multisistémicas, hospitalización y muerte post-COVID-19

Las estrategias de prevención efectivas para las complicaciones post-COVID son cruciales para que los pacientes, los médicos y los responsables de las políticas mitiguen su carga acumulada. **Yunhe Wang, Binbin Su, Marta Alcalde-Herraiz, Nicola L. Barclay, Yaohua Tian, Chunxiao Li, Nicholas J. Wareham, Roger Paredes, Junqing Xie y Daniel Prieto-Alhambra**, del *Centre for Statistics in Medicine and NIHR Biomedical Research Centre Oxford, NDORMS, University of Oxford*, evaluaron la asociación de factores de estilo de vida modificables (tabaquismo, consumo de alcohol, IMC, actividad física, tiempo de sedentarismo, duración del sueño y hábitos alimentarios) con secuelas multisistémicas, muerte y hospitalización por COVID-19 en la cohorte del Biobanco del Reino Unido (n = 68 896). Un estilo de vida favorable (6-10 factores saludables; 46.4%) se asoció con un riesgo 36% menor de secuelas multisistémicas en comparación con un estilo de vida desfavorable. Las reducciones de riesgo abarcaron los 10 sistemas orgánicos, incluidos cardiovascular, coagulación, metabólico, gastrointestinal, renal, salud mental, musculoesquelético, trastornos respiratorios y fatiga. Este efecto beneficioso fue en gran medida atribuible a impactos directos en el estilo de vida independientes de las comorbilidades previas a la infección correspondientes (71% para cualquier secuela). Un estilo de vida favorable también se relacionó con el riesgo de muerte posterior a COVID y hospitalización. Estas asociaciones persistieron durante las fases de infección aguda y posaguda, independientemente del estado de hospitalización, la vacunación o la variante del SARS-CoV-2. Estos hallazgos subrayan la importancia clínica y de salud pública de adoptar un estilo de vida saludable para mitigar los efectos adversos a largo plazo de la COVID-19 y mejorar la preparación para futuras pandemias.

Wang, Y., Su, B., Alcalde-Herraiz, M. et al. Modifiable lifestyle factors and the risk of post-COVID-19 multisystem sequelae, hospitalization, and death. Nat Commun 15, 6363 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50495-7>

Aumento de los brotes de enterovirus con el cambio climático

Los patógenos del género enterovirus, incluidos los virus de la poliomielitis y los virus coxsackie, suelen circular en los meses de verano, lo que sugiere una posible asociación positiva entre el clima más cálido y la transmisión. **Rachel E. Baker, Wenchang Yang, Gabriel A. Vecchi y Saki Takahashi**, del Departamento de Epidemiología, Facultad de Salud Pública, y del Instituto Brown para el Medio Ambiente y la Sociedad, de la Universidad Brown, en Providence, Richmond, EE. UU., evaluaron los factores ambientales y demográficos de la transmisión de enterovirus, así como las implicaciones del cambio climático para la futura circulación de enterovirus. Aprovecharon los datos de la era anterior a la vacunación sobre la poliomielitis en los EE. UU., así como los datos sobre dos serotipos de enterovirus A en China y Japón que se sabe que causan la enfermedad de manos, pies y boca. Mediante el uso de modelos mecanicistas y enfoques estadísticos, descubrieron que la transmisión de enterovirus parece estar correlacionada positivamente con la temperatura, aunque los factores demográficos, en particular el momento de los semestres escolares, siguen siendo importantes. Utilizaron proyecciones de temperatura de la Fase 6 del Proyecto de Intercomparación de Modelos Acoplados (CMIP6) para simular futuros brotes en las provincias chinas en el contexto del cambio climático de finales del siglo XXI. Observaron que, en promedio, el tamaño de los brotes aumenta con el cambio climático, aunque los resultados difieren entre los distintos modelos climáticos según el grado de calentamiento invernal. En el peor de los casos, proyectaron que los brotes máximos en algunas ubicaciones podrían aumentar hasta un 40%.

Baker, R.E., Yang, W., Vecchi, G.A. et al. Increasing intensity of enterovirus outbreaks projected with climate change. Nat Commun 15, 6466 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50936-3>

Trayectoria evolutiva y características del virus Mpox de la viruela del mono en 2023 basadas en una vigilancia genómica a gran escala en Shenzhen, China

La epidemia mundial del virus Mpox (MPXV)(viruela del mono) continúa y se ha producido un brote local en la ciudad de Shenzhen desde junio de 2023. En un trabajo de **Shengjie Zhang y colegas** del Laboratorio Clave de Patógenos e Inmunidad de Shenzhen, Centro de Investigación Clínica de Enfermedades Infecciosas de Shenzhen, Disciplina Clave Estatal de Enfermedades Infecciosas, Tercer Hospital Popular de Shenzhen, Segundo Hospital Afiliado a la Universidad de Ciencia y Tecnología del Sur, y del Centro Nacional de Investigación Clínica de Enfermedades Infecciosas de Shenzhen, en China, se analizaron la trayectoria evolutiva y las características del MPXV en 2023 utilizando 92 secuencias de MPXV del brote de Shenzhen y los genomas disponibles de las bases de datos GISAID y GenBank. El rastreo filogenético de los 92 MPXV sugiere que los MPXV en Shenzhen pueden tener múltiples fuentes de importación y se han establecido dos cadenas de transmisión principales. La combinación de relaciones filogenéticas, características epidemiológicas y características de mutación respalda el surgimiento de un nuevo linaje C.1.1. Junto con el linaje B.1 que diverge del linaje A.1, el linaje C.1.1 que diverge del linaje C.1 puede servir como otro evento evolutivo significativo del MPXV. Además, durante la evolución de MPXV se ha demostrado un aumento de las mutaciones relacionadas con el polipéptido catalítico 3 de edición de ARNm de la apolipoproteína B (APOBEC3), una mayor tasa de mutaciones sin sentido y menos mutaciones en las regiones no codificantes. Las proteínas de regulación del huésped de MPXV han acumulado considerables mutaciones de aminoácidos desde el linaje B.1, y se ha identificado una mutación relacionada con APOBEC3 que define el linaje y que altera el gen N2L que codifica un modulador inmunitario innato viral en el linaje C.1.1.

La viruela del mono (Mpox) es una enfermedad zoonótica causada por el virus mpox (MPXV), con síntomas similares a los de la viruela y, ocasionalmente, complicaciones graves, y una tasa de letalidad notificada del 3.6 al 10%. Históricamente confinada a los países de África central y occidental, se han notificado casos de mpox esporádicamente en estas regiones, con brotes a menudo relacionados con el contacto directo con animales infectados, como roedores y primates no humanos. Desde mayo de 2022, ha estallado una epidemia multinacional a gran escala de mpox en todo el mundo, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de mpox como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) el 23 de julio de 2022. Hasta el 2 de agosto de 2024, se han notificado a la OMS un total de 99 176 casos confirmados por laboratorio y 208 muertes en 116 países. El número de casos confirmados de mpox alcanzó su pico en las regiones de África, Mediterráneo oriental, Europa y América entre julio y octubre de 2022, mientras que entre julio y octubre de 2023 en las regiones del Sudeste Asiático y el Pacífico occidental.

El genoma del MPXV, una molécula de ADN bicatenario lineal de aproximadamente 197 Kb, codifica casi 175 genes ortólogos no redundantes del poxvirus (OPG), que participan en varios aspectos del ciclo de vida del virus, incluida la replicación, el ensamblaje y la interacción con el huésped. El MPXV se clasificó en dos clados principales, el clado I (anteriormente centroafricano) y el clado II (anteriormente africano occidental, que incluye IIa y IIb), con subdivisiones adicionales en muchos linajes basados en el análisis filogenético, que reflejan la historia evolutiva viral y la distribución geográfica. Los análisis sobre la evolución sistemática de MPXV revelan que el clado IIb MPXV que circula en humanos puede tener un único origen, y se subdivide en los linajes A, B y C durante el brote global. El linaje A incluye principalmente los brotes de mpox en Nigeria en 2017-2018 (linaje A.1), así como casos esporádicos de otros linajes (p. ej., A.2 o A.3) detectados en otros países no endémicos, lo que indica la existencia de múltiples cadenas de transmisión de humano a humano. El análisis genómico comparativo sugiere que el linaje B.1 de MPXV, que causó el brote en varios países en 2022, puede tener un ancestro genómico común con el linaje A.1 de Nigeria, y se ha diversificado aún más en diferentes linajes desde B.1.1 hasta B.1.20 en todo el mundo (<https://nextstrain.org/monkeypox/>). Estudios recientes indican que el linaje circulante de MPXV en ciertas regiones asiáticas está en transición de B.1.3 a C.1, mientras que los mecanismos evolutivos moleculares de MPXV durante este proceso siguen siendo poco conocidos. En 2022, los investigadores han observado una tasa de mutación en el genoma del virus de la poliposis viruela albicans (MPXV) mucho más alta que la tasa de mutación típica en los ortopoxvirus, que involucra mutaciones C > T o G > A mediadas por las enzimas APOBEC3 (polipéptido catalítico 3) que editan el ARN mensajero (ARNm) de la apolipoproteína B. Además, otros estudios han informado de una posible relación entre el uso de codones desoptimizados en el MPXV y la disminución observada en las tasas de mortalidad, así como diferencias evolutivas causadas por la recombinación durante la evolución del MPXV.

Según los datos del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de China (China CDC), el número total de casos confirmados de mpox en China continental ha superado los 1610 entre junio y noviembre de 2023. Durante este período, Shenzhen, una ciudad portuaria internacional, también ha experimentado un brote local de mpox. Sin embargo, debido al brote mundial actual de mpox que se produce principalmente en la comunidad de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), plantea ciertos desafíos para el rastreo epidemiológico.

Zhang, S., Wang, F., Peng, Y. et al. *Evolutionary trajectory and characteristics of Mpox virus in 2023 based on a large-scale genomic surveillance in Shenzhen, China.* *Nat Commun* 15, 7452 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51737-4>.

Mpox: aplicar las lecciones de la COVID para controlar el brote de Mpox en África

A medida que la mpox se convierte en una emergencia sanitaria mundial, los líderes sanitarios mundiales deben coordinar mejor sus planes y las empresas farmacéuticas deben estar preparadas para que las vacunas sean asequibles.

Antes de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de África (CDC de África) declararan el brote de mpox en un número creciente de países africanos como una emergencia de salud pública a mediados de agosto, existía el temor de que la experiencia de la pandemia de COVID-19 se ignorara en esta última crisis de salud pública. La comunidad internacional ahora está empezando a ponerse de acuerdo y se están aplicando algunas lecciones. Hay vacunas disponibles y se pueden fabricar más. Además, se ha establecido un mecanismo de financiación para comprarlas y distribuir las. Pero en otros aspectos, no todo es como debería ser en la lucha por controlar el mpox y salvaguardar las vidas (y los medios de vida) de millones de personas en África.

En primer lugar, los países africanos carecen de los recursos para rastrear la enfermedad. Es por eso que existe un gran desajuste entre el número de casos sospechosos y los confirmados mediante pruebas de laboratorio. En segundo lugar, las vacunas deben llegar rápidamente a donde más se necesitan. Para ello es necesario contar con acceso a financiación y contar con la ayuda de la comunidad internacional de donantes para coordinar la adquisición y la distribución de las vacunas con las naciones africanas. En tercer lugar, el virus de la viruela del mono (MPOX, por sus siglas en inglés) es un recordatorio de que África necesita urgentemente su propia infraestructura de fabricación y regulación de vacunas. En particular, la Agencia Africana de Medicamentos, un proyecto planificado desde hace tiempo para crear un organismo regulador único de medicamentos para los países africanos, debe convertirse rápidamente en una realidad.

El virus de la viruela del mono (MPOX) representa variantes del virus de la viruela del mono, que se identificó por primera vez en un ser humano en la República Democrática del Congo (RDC) en 1970. Se propaga a través del contacto cercano con una persona infectada o por el contacto con materiales contaminados con el virus. Los síntomas del MPOX incluyen lesiones características, fiebre alta, dolor de garganta, tos y ganglios linfáticos inflamados.

En 2022 se declaró un importante brote de mpox, con casos principalmente en América y Europa, pero ese brote ya está bajo control. La última emergencia está causada principalmente por un linaje de virus llamado clado Ib. Hasta el 1 de septiembre, este año se habían producido unos 20 000 casos de mpox confirmados o sospechosos en laboratorio. La abrumadora mayoría se han producido en la República Democrática del Congo, aunque en el vecino Burundi se está produciendo un aumento. La mayoría de las personas se recuperarán al cabo de cuatro semanas o menos, pero se trata de una enfermedad potencialmente mortal, y cuatro de cada cinco muertes por mpox este año han sido en niños.

Un problema importante es que los países afectados carecen de instalaciones suficientes para identificar a las personas infectadas, hacerles pruebas y luego rastrear sus contactos. No hace falta decir que los donantes de ayuda internacional deben priorizar absolutamente la vigilancia de la enfermedad.

¿Cuáles son algunas de las otras lecciones relevantes de la COVID-19, las que se están aplicando y las que no? Un resultado importante de esa pandemia es que hay dinero disponible para que los países más pobres aborden las emergencias sanitarias, según Gavi, la alianza para las vacunas. Estos países ahora tienen acceso a un fondo de 500 millones de dólares para vacunas, medicamentos, pruebas y rastreo de contactos cuando se declara una emergencia de salud pública de interés internacional, y a un crédito adicional por valor de hasta 2000 millones de dólares de los bancos de la Unión Europea y los Estados Unidos, si es necesario. Este "servicio de financiación de día cero" se creó después de la pandemia de COVID-19 para evitar que volviera a producirse una crisis de desigualdad similar. A medida que se propagaba el coronavirus, la OMS y sus socios se vieron obligados a dedicar un tiempo valioso a recaudar dinero para pagar las vacunas para los países de ingresos más bajos, mientras que los países de ingresos altos podían simplemente buscar acuerdos con las empresas farmacéuticas.

Las vacunas contra la viruela existentes se han reutilizado para la mpox, y se espera que dos de ellas obtengan una licencia de uso de emergencia de la OMS a mediados de septiembre. Una de las

vacunas, que se administra en dos dosis, se llama Jynneos y la fabrica Bavarian Nordic, con sede en Hellerup, Dinamarca. Una segunda vacuna, la LC16m8, está siendo fabricada por KM Biologics, con sede en Kumamoto, Japón.

La semana pasada, el CDC de África, Gavi, la OMS y la organización benéfica de las Naciones Unidas para la infancia, UNICEF, dijeron que estaban listos para comprar y distribuir vacunas. Los problemas, como con la COVID-19, son el suministro, el precio y, potencialmente, la falta de coordinación entre los donantes. Bavarian Nordic ha declarado que tiene dos millones de dosis listas para distribuir este año y que puede fabricar otros diez millones para finales del próximo año. Pero el precio de mercado (70-100 dólares por dosis) rápidamente dejará en bancarrota. Los negociadores de Gavi necesitarán usar toda su habilidad y experiencia para hacer que el precio sea más asequible.

El CDC de África dice que se necesitarán diez millones de dosis para el próximo año. Hasta ahora, Japón ha prometido hasta 3.6 millones, según el sitio web *Think Global Health*, que está haciendo un seguimiento de las promesas. La Unión Europea ha prometido alrededor de medio millón; Estados Unidos solo 60 000. No parece haber mucha coordinación.

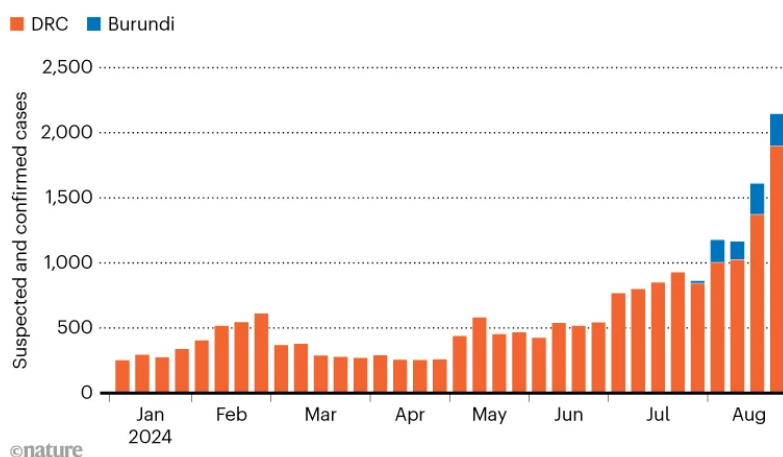
Mpox también es un recordatorio de que los países africanos necesitan poner en marcha su organismo regulador de medicamentos de “ventanilla única”. La Unión Africana (UA) tiene un plan para establecer la Agencia Africana de Medicamentos (AMA), inspirada en la Agencia Europea de Medicamentos. Una vez establecida, la AMA, que tendrá su sede en Kigali (Ruanda), apoyará a los países durante brotes y emergencias, garantizando que los medicamentos no tengan que pasar por un proceso de licencia en cada estado miembro de la UA. Hasta ahora, 38 estados miembros de la UA han ratificado el tratado de la AMA. Sin embargo, el proyecto ha sufrido retrasos en la finalización de su junta directiva y en la contratación de su liderazgo.

Los países africanos deberían poder acceder a las vacunas sin una emergencia de salud pública, tal como ocurre en otras partes del mundo. Hasta ahora, el continente importa el 99% de sus vacunas. Durante la pandemia de COVID-19, se habló mucho de traer la fabricación de vacunas al continente, pero el progreso ha sido limitado. En todo caso, las cosas están retrocediendo. En abril, la empresa farmacéutica Moderna, con sede en Cambridge, Massachusetts, “detuvo” un plan para crear una planta para fabricar vacunas de ARNm en Kenia, diciendo que había experimentado pérdidas y amortizaciones de 1000 millones de dólares ahora que la COVID-19 ya no es una prioridad. En respuesta, el CDC de África dijo que “culpar a África y al CDC de África por la falta de demanda de vacunas contra la COVID-19” y, por lo tanto, suspender los planes para fabricar vacunas en África “solo sirve para perpetuar la inequidad que caracterizó la respuesta” a la pandemia.

Algunas medidas adoptadas como resultado de la pandemia de COVID-19 significan que el mundo está mejor posicionado para enfrentar la mpox. Pero en otros aspectos, parece que todo sigue igual. Tiene que haber un compromiso férreo por parte de los líderes mundiales de la salud de no repetir algunos de los errores de la pandemia si se quiere controlar la mpox en África.

MPOX RISING

Cases of mpox are climbing in both the Democratic Republic of the Congo (DRC) and in Burundi.



Editorial. *Nature* 633, 253-254 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02912-6>

Vigilancia global de la resistencia a los antimicrobianos en animales destinados al consumo humano mediante mapas de medicamentos prioritarios

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) en animales destinados al consumo humano es una amenaza creciente para la salud animal y, potencialmente, para la salud humana. En entornos con recursos limitados, la asignación de recursos para abordar la RAM se puede orientar con mapas. **Cheng Zhao, Yu Wang, Ranya Mulchandani y Thomas P. Van Boeckel** del *Health Geography and Policy Group*, ETH Zürich, en Zürich, Suiza, del *One Health Trust*, en Washington, y del *Spatial Epidemiology Lab, Université Libre de Bruxelles*, en Bruselas, Bélgica, mapearon la prevalencia de RAM en 7 antimicrobianos en *Escherichia coli* y especies de *Salmonella* no tifoidea en países de ingresos bajos y medios (LIMC), utilizando 1088 encuestas de prevalencia puntual en combinación con un modelo geoespacial. Se predijeron puntos críticos de RAM en China, India, Brasil, Chile y parte de Asia central y el sudeste de África. La prevalencia de resistencia más alta fue para la tetraciclina (59% para *E. coli* y 54% para *Salmonella* no tifoidea, promedio en los países de ingresos bajos y medios) y la más baja para la cefotaxima (33% y 19%). También identificaron el antimicrobiano con la mayor probabilidad de resistencia que exceda los niveles críticos (50%) en el futuro (1.7–12.4 años) para cada píxel de 10 × 10 km en el mapa. En África y Sudamérica, el 78% de las ubicaciones se asociaron con penicilinas o tetraciclinas que superaron el 50% de resistencia en el futuro. En contraste, en Asia, el 77% de las ubicaciones se asociaron con penicilinas o sulfonamidas. Estos mapas resaltan las tendencias geográficas divergentes de la prevalencia de RAM en las diferentes clases de antimicrobianos, y se pueden utilizar para orientar la vigilancia de la RAM en los puntos críticos de RAM para las clases de antimicrobianos prioritarios.

Zhao, C., Wang, Y., Mulchandani, R. et al. Global surveillance of antimicrobial resistance in food animals using priority drugs maps. *Nat Commun* 15, 763 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45111-7>

Aumentan los casos de enfermedades transmitidas por mosquitos

Los investigadores advierten que el aumento de las temperaturas y las fuertes lluvias están convirtiendo a Europa en un caldo de cultivo para las enfermedades transmitidas por mosquitos. Las nuevas cifras muestran que este año se han producido 715 casos de transmisión local del virus del Nilo Occidental en 15 países europeos. El cambio climático está creando condiciones favorables para los mosquitos *Culex pipiens* y *Aedes albopictus* en lugares en los que antes no podían prosperar, lo que amplía su área de distribución y el período de transmisión de las enfermedades que transmiten.

Los investigadores dicen que las personas que viven en áreas donde se han reportado brotes deberían tomar precauciones para evitar las picaduras de mosquitos. “Nos enfrentamos a un problema en el que nuevos lugares podrían convertirse en focos de transmisión para los que no estaban preparados antes”, dice **Houriyyah Tegally**, epidemióloga genómica de la Universidad de Stellenbosch en Sudáfrica.

Alrededor del 20% de las infecciones por VNO resultan en fiebre del Nilo Occidental, que causa fiebre, dolores de cabeza, vómitos y fatiga. En menos del 1% de los casos, la enfermedad causa complicaciones neurológicas, que pueden incluir una inflamación del cerebro potencialmente mortal. “Normalmente, la mayoría de nosotros tenemos un sistema inmunológico que simplemente lo elimina”, dice **Stephen Rich**, zoólogo médico de la Universidad de Massachusetts Amherst. Pero las personas mayores y aquellas con sistemas inmunológicos comprometidos son vulnerables a complicaciones más graves, agrega. En Europa, la mayoría de los casos reportados son en personas mayores de 65 años.

El mosquito *Culex pipiens*, que transmite el virus del Nilo Occidental de las aves infectadas a los seres humanos y otros animales (en particular, los caballos), es originario de Europa y ha estado presente en el continente desde la década de 1950. Pero el cambio climático ha provocado períodos de transmisión más prolongados y ha significado que más regiones se enfrentan a brotes, incluidas áreas que no habían informado infecciones por el virus del Nilo Occidental antes. “Cuando estos virus se propagan en comunidades que no tienen inmunidad previa, entonces se pueden ver grandes brotes”, dice **Rachel Lowe**, científica del clima y la salud en el Centro de Supercomputación de Barcelona en

España. Un estudio publicado a principios de este año concluye que el cambio climático facilitó la propagación espacial del virus del Nilo Occidental en Europa.

Las condiciones más cálidas también han permitido que el mosquito tigre asiático *Aedes albopictus*, que transmite las enfermedades "tropicales" dengue y chikungunya, amplíe su área de distribución. La especie ya se ha establecido en 13 países europeos y se ha introducido en otros 7. Como resultado, ambas enfermedades se están propagando: este verano, Italia y Francia informaron 22 casos de dengue transmitidos localmente, y se ha detectado un caso de chikungunya transmitido localmente en Francia. A medida que aumenta el número de días cálidos y húmedos, los mosquitos, que prosperan en estas condiciones, se están propagando a latitudes y altitudes más altas.

Aunque el cambio climático es un factor importante de los brotes de enfermedades, no es el único culpable. El aumento de los viajes, especialmente después de la pandemia de COVID-19, está ayudando a la transmisión de virus a través de las fronteras. El aumento de los casos de dengue en Europa es en parte un efecto secundario de los brotes récord en otras partes del mundo: América del Sur y América Central están luchando actualmente contra su peor temporada de dengue de la historia, con casos en 2024 ya un 228% más altos que en la misma época el año pasado.

Las cepas del virus del dengue en Etiopía se parecen mucho a las del brote de 2023 en Italia. Es imposible demostrar la direccionalidad de este movimiento; pero esto nos dice que el mundo está muy conectado, y Europa podría en algún momento, si no ya, actuar también como fuente de estos arbovirus, porque hay transmisión local.

Con el aumento de las enfermedades transmitidas por mosquitos en áreas donde antes eran poco comunes, los investigadores dicen que las personas deben tener cuidado para evitar las picaduras, utilizando repelente, vistiendo ropa de manga larga y de colores claros y manteniendo las ventanas cubiertas con mosquiteras. Asegurarse de que no haya agua estancada en los jardines urbanos, las macetas o los floreros también ayuda a reducir el número de posibles lugares de reproducción. El mosquito tigre asiático se identifica fácilmente por sus patas con rayas blancas y negras. Los científicos también advierten sobre el riesgo de que los portadores asintomáticos contaminen sin saberlo los bancos de sangre con enfermedades como el VNO cuando donan sangre.



El mosquito tigre asiático (*Aedes albopictus*) se identifica fácilmente por sus patas con rayas blancas y negras. Crédito: James Gathany/CDC vía Smith Collection/Gado/Getty

Miryam Naddaf. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03031-y>

Erazo, D. et al. *Nature Commun.* 15, 1196 (2024).

Abera, A. et al. *Preprint at medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2024.07.10.24310195> (2024).

Cerca de 40 millones de personas podrían morir de infecciones resistentes a los antibióticos de aquí a 2050

Millones de personas podrían salvarse de infecciones mortales. Más de 39 millones de personas podrían morir de infecciones resistentes a los antibióticos desde ahora a 2050, según un informe basado en datos de mortalidad y registros hospitalarios de 204 países. Los investigadores descubrieron que las personas en países de ingresos bajos y medios corren un especial riesgo, en lugares donde se pueden reforzar los sistemas de salud y se puede hacer más para prevenir las infecciones.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) plantea un importante desafío para la salud mundial en el siglo XXI. En un estudio anterior se cuantificó la carga mundial y regional de la RAM en 2019, al que siguieron otras publicaciones que proporcionaron estimaciones más detalladas para varias regiones de la OMS por país. Hasta la fecha, no se han realizado estudios que produzcan estimaciones integrales de la carga de la RAM en diferentes lugares que abarquen tendencias históricas y pronósticos futuros.

En un reciente estudio de *The Lancet*, se estimaron las muertes por edad y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuibles y asociados a la RAM bacteriana para 22 patógenos, 84 combinaciones de patógenos y fármacos y 11 síndromes infecciosos en 204 países y territorios entre 1990 y 2021. Se recopilaban datos de múltiples causas de muerte, datos de altas hospitalarias, datos de microbiología, estudios bibliográficos, perfiles de resistencia a un solo fármaco, ventas farmacéuticas, encuestas sobre el uso de antibióticos, vigilancia de la mortalidad, datos de vinculación, datos de reclamaciones de seguros de pacientes ambulatorios y hospitalizados y datos publicados previamente, que abarcan 520 millones de registros o aislamientos individuales y 19 513 años-lugar de estudio. Este nuevo enfoque aprovecha la estimación de cinco grandes cantidades de componentes: el número de muertes que involucran sepsis; la proporción de muertes infecciosas atribuibles a un síndrome infeccioso determinado; la proporción de muertes por síndrome infeccioso atribuibles a un patógeno determinado; el porcentaje de un patógeno determinado resistente a un antibiótico de interés; y el riesgo excesivo de muerte o duración de una infección asociada con esta resistencia.

En 2021, 4.71 millones (95 % UI 4.23–5.19) de muertes estuvieron asociadas con la RAM bacteriana, incluidas 1.14 millones (1.00–1.28) de muertes atribuibles a la RAM bacteriana. Las tendencias en la mortalidad por RAM durante los últimos 31 años variaron sustancialmente según la edad y la ubicación. De 1990 a 2021, las muertes por RAM disminuyeron en más del 50% entre los niños menores de 5 años, pero aumentaron en más del 80% entre los adultos de 70 años o más. La mortalidad por RAM disminuyó para los niños menores de 5 años en todas las superregiones, mientras que la mortalidad por RAM en personas de 5 años o más aumentó en todas las superregiones. Tanto en el caso de las muertes asociadas con la RAM como de las muertes atribuibles a ella, el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina fue el que más aumentó a nivel mundial (de 261 000 muertes asociadas [95% UI 150 000–372 000] y 57 200 muertes atribuibles [34 100–80 300] en 1990, a 550 000 muertes asociadas [500 000–600 000] y 130 000 muertes atribuibles [113 000–146 000] en 2021). Entre las bacterias gramnegativas, la resistencia a los carbapenémicos aumentó más que cualquier otra clase de antibióticos, pasando de 619 000 muertes asociadas (405 000–834 000) en 1990 a 1.03 millones de muertes asociadas (909 000–1.16 millones) en 2021, y de 127 000 muertes atribuibles (82 100–171 000) en 1990 a 216 000 (168 000–264 000) muertes atribuibles en 2021. Hubo una notable disminución de las enfermedades infecciosas no relacionadas con la COVID en 2020 y 2021. Se estima que 1.91 millones (1.56–2.26) de muertes atribuibles a la RAM, podrían producirse a nivel mundial 8.22 millones (6.85–9.65) de muertes asociadas con la resistencia a los antimicrobianos en 2050. Se prevé que las superregiones con la tasa de mortalidad por resistencia a los antimicrobianos más alta para todas las edades en 2050 serán el sur de Asia y América Latina y el

Caribe. Los aumentos de las muertes atribuibles a la resistencia a los antimicrobianos serán mayores entre las personas de 70 años o más (65.9% [61.2–69.8] de las muertes atribuibles a la resistencia a los antimicrobianos para todas las edades en 2050). En marcado contraste con el fuerte aumento en el número de muertes por RAM del 69.6% (51.5–89.2) entre 2022 y 2050, el número de AVAD mostró un aumento mucho menor del 9.4% (–6.9 a 29.0) a 46.5 millones (37.7 a 57.3) en 2050. En el escenario de mejor atención, en todos los grupos de edad, se podrían evitar de forma acumulativa 92.0 millones de muertes (82.8–102.0) entre 2025 y 2050, mediante una mejor atención de las infecciones graves y un mejor acceso a los antibióticos, y en el escenario de medicamentos contra las bacterias gramnegativas, se podrían evitar 11.1 millones de muertes por RAM (9.08–13.2) mediante el desarrollo de una línea de medicamentos contra las bacterias gramnegativas para prevenir las muertes por RAM.

Este estudio presenta la primera evaluación integral de la carga mundial de RAM desde 1990 hasta 2021, con resultados previstos hasta 2050. Evaluar las tendencias cambiantes en la mortalidad por RAM a lo largo del tiempo y la ubicación es necesario para comprender cómo se está desarrollando esta importante amenaza para la salud mundial y nos prepara para tomar decisiones informadas con respecto a las intervenciones. Estos hallazgos muestran la importancia de la prevención de infecciones, como lo demuestra la reducción de las muertes por RAM en los menores de 5 años. Al mismo tiempo, estos resultados subrayan la tendencia preocupante de la carga de RAM entre los mayores de 70 años, junto con una comunidad mundial que envejece rápidamente. Las tendencias opuestas en la carga de muertes por RAM entre los individuos más jóvenes y los mayores explican el aumento futuro moderado en el número global de AVAD frente al número de muertes. Dada la alta variabilidad de la carga de RAM según la ubicación y la edad, es importante que las intervenciones combinen la prevención de infecciones, la vacunación, la minimización del uso inadecuado de antibióticos en la agricultura y los seres humanos, y la investigación de nuevos antibióticos para mitigar el número de muertes por RAM que se pronostican para 2050.

Naghavi, Mohsen et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet, September 16, 2024.



euroespes
health

Genómica

Descifrando el impacto de la variación genómica sobre la función. Consorcio IGVF

Nuestros genomas influyen en casi todos los aspectos de la biología humana, desde las funciones moleculares y celulares hasta los fenotipos en la salud y la enfermedad. El estudio de las diferencias en la secuencia de ADN entre individuos (variación genómica) podría revelar mecanismos previamente desconocidos de la biología humana, descubrir la base de las predisposiciones genéticas a las enfermedades y guiar el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico y agentes terapéuticos. Sin embargo, comprender cómo la variación genómica altera la función del genoma para influir en el fenotipo ha resultado un desafío. Para desbloquear estos conocimientos, necesitamos un catálogo sistemático y completo de la función del genoma y los efectos moleculares y celulares de las variantes genómicas. Para alcanzar este objetivo, el Consorcio sobre el Impacto de la Variación Genómica en la Función (IGVF) combinará enfoques de mapeo de células individuales, perturbaciones genómicas y modelado predictivo para investigar las relaciones entre la variación genómica, la función del genoma y los fenotipos. IGVF creará mapas a través de cientos de tipos y estados celulares que describan cómo las variantes codificantes alteran la actividad de las proteínas, cómo las variantes no codificantes cambian la regulación de la expresión génica y cómo dichos efectos se conectan a través de redes de regulación génica e interacción proteica. Estos datos experimentales, predicciones computacionales y estándares y procesos de trabajo que los acompañan se integrarán en un recurso abierto que catalizará los esfuerzos de la comunidad para explorar cómo nuestros genomas influyen en la biología y la enfermedad en las poblaciones.

Desde la secuenciación inicial del genoma humano, los estudios genéticos han sido inmensamente productivos. Los estudios de secuenciación del exoma y del genoma han identificado cientos de millones de variantes genómicas, incluidas variantes de un solo nucleótido (SNV), pequeñas inserciones y deleciones (indels) y variantes estructurales más grandes. Las comparaciones dentro de familias, cohortes de casos y controles y biobancos a escala poblacional han revelado cientos de miles de asociaciones entre dichas variantes y fenotipos tanto en la salud como en la enfermedad.

Nuestro próximo desafío es entender cómo la variación genómica afecta los procesos moleculares y celulares para influir en el fenotipo del organismo. A nivel molecular, la variación genómica puede afectar la expresión temporal-espacial y cuantitativa de los genes o la actividad y localización de las proteínas. La expresión génica o la actividad proteica alteradas pueden, a su vez, afectar a otros genes y proteínas, por ejemplo, a través de redes de regulación génica y de interacción proteína-proteína. Los cambios en dichas redes moleculares afectan las propiedades de las células y los tejidos y, al hacerlo, pueden influir en los fenotipos del organismo. Aquí usamos "función del genoma" para referirnos a estos procesos codificados por el genoma, y observamos que esto no implica necesariamente "función" en términos de selección evolutiva.

Los esfuerzos previos y actuales han producido avances en el mapeo de varios aspectos de la función del genoma, incluyendo la localización y anotación de millones de elementos reguladores no codificantes en el genoma humano; el mapeo de asociaciones entre variantes genómicas y efectos sobre la expresión de genes o proteínas en docenas de tejidos humanos; el perfilado de cientos de tipos y estados celulares mediante mediciones de expresión génica en células individuales; la aplicación de mutagénesis de saturación para analizar variantes codificantes en genes de enfermedades seleccionadas; y la caracterización de cómo los genes y las proteínas interactúan genética o físicamente en redes moleculares. Estos esfuerzos, así como consorcios específicos de enfermedades y otros estudios, también han demostrado cómo el mapeo de los efectos de la variación genómica sobre la función del genoma puede revelar mecanismos moleculares en la biología y la enfermedad humanas, guiar el diagnóstico genético y el manejo clínico, y facilitar el desarrollo de terapias novedosas.

Sin embargo, relacionar las variantes genómicas con las funciones y los fenotipos sigue siendo un proceso difícil y lento. Los mecanismos moleculares que subyacen a la mayoría de las asociaciones genéticas de las enfermedades comunes aún no se han establecido, el diagnóstico genético de las enfermedades raras sigue viéndose obstaculizado por la preponderancia de variantes de significado

incierto (VUS) y los efectos de la variación genómica en diversos grupos y poblaciones siguen siendo poco estudiados. Se necesitan nuevos enfoques para acelerar la investigación en toda la comunidad y, de ese modo, liberar el enorme potencial no realizado para comprender la biología humana y mejorar la salud humana.

Los avances en genómica experimental y computacional ahora prometen superar algunos de los desafíos clave:

- Los elementos reguladores y los genes pueden tener actividades dependientes del tipo de célula o del contexto, cuyo análisis exhaustivo ha resultado complicado. Las tecnologías emergentes de células individuales permiten ahora la generación de mapas completos del estado de la cromatina y la expresión génica en casi cualquier tipo de célula del cuerpo, y el análisis computacional de estos conjuntos de datos puede ayudar a localizar elementos reguladores candidatos, identificar regiones y huellas de unión de factores de transcripción y delinear redes de regulación génica.
- Anteriormente ha sido difícil descubrir las relaciones causales entre la variación genómica y la función del genoma, incluso debido a los desafíos del desequilibrio de ligamiento entre variantes comunes. Los nuevos enfoques en el mapeo estadístico fino permiten ahora una mejor interpretación de los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y los estudios de *loci* de rasgos cuantitativos (QTL), y las tecnologías de alto rendimiento para perturbaciones genómicas diseñadas, como las pruebas CRISPR y los ensayos de reporteros masivamente paralelos (MPRA), proporcionan un medio poderoso para caracterizar sistemáticamente los efectos de las variantes, los elementos y los genes.
- La escala del problema es inmensa. Con miles de millones de posibles variantes genómicas de un solo nucleótido, 20 000 genes y miles de tipos de células, no podemos esperar mapear experimentalmente los efectos de todas las variantes posibles en todos los aspectos de la función del genoma en todos los contextos posibles. Para abordar este problema, estudios recientes han destacado la posibilidad de entrenar modelos computacionales que puedan generalizarse para hacer predicciones sobre la función del genoma para variantes, tipos de células y/o contextos no probados.
- Los esfuerzos anteriores se han centrado principalmente en tipos particulares de variación del genoma o enfermedades individuales. El análisis integrador de la variación codificante y no codificante en redes moleculares y las comparaciones entre diversos contextos celulares y enfermedades podrían acelerar enormemente el progreso.
- Por último, los recientes éxitos de CASP (evaluación crítica de la predicción de la estructura de las proteínas), ENCODE (Enciclopedia de elementos del ADN) y otros han puesto de relieve cómo la unión de una comunidad diversa de investigadores bajo un marco común puede catalizar avances en toda la comunidad científica mundial mediante el desarrollo de estándares uniformes y canales de análisis, la creación de conjuntos de datos procesados de manera uniforme y legibles por inteligencia artificial que sean susceptibles de modelado predictivo y permitan la comparación y síntesis de estrategias alternativas.

Con estos desafíos y oportunidades en mente, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) lanzó el Consorcio IGVF en 2021, con el objetivo de desarrollar una comprensión sistemática de los efectos de la variación genómica en la función del genoma y cómo estos efectos dan forma a los fenotipos. El Consorcio consta de más de 120 laboratorios que colaboran en cinco actividades clave para abordar los desafíos anteriores: (1) Centros de mapeo: para analizar los elementos reguladores y la actividad genética con una resolución de una sola célula en cientos de tipos de células; (2) Centros de caracterización funcional: para caracterizar sistemáticamente los efectos moleculares y celulares de la introducción de variantes o elementos y genes perturbadores; (3) Proyectos de modelado predictivo: para desarrollar y aplicar enfoques computacionales para modelar de manera integral el impacto de la variación genómica en la función del genoma y guiar el diseño experimental; (4) Proyectos de red regulatoria: para avanzar en la comprensión a nivel de red de la influencia de la variación genética y la función del genoma en los fenotipos celulares y de los organismos; y (5) un Centro de coordinación administrativa y de datos: para liderar el desarrollo de recursos e infraestructura para compartir datos, estándares y canales de IGVF con la comunidad científica. La membresía y las actividades de IGVF se

están expandiendo aún más a través de la membresía afiliada, un proceso por el cual cualquier investigador o proyecto de investigación puede solicitar unirse a IGVF para impulsar su visión y ejecución. A través de estas actividades, el Consorcio IGVF tiene como objetivo generar un catálogo que pueda implementarse ampliamente para explorar la función del genoma y el efecto de la variación genética en la biología humana y las enfermedades en diversas poblaciones. A continuación, describimos los objetivos, las estrategias y los resultados previstos del IGVF.

Marco de trabajo Map-Perturb-Predict. Para crear un catálogo completo de los efectos de la variación genómica, el IGVF ha desarrollado una estrategia que integra tres componentes complementarios. Un componente será cuantificar la actividad de los elementos reguladores y la expresión de los genes mediante el mapeo de células individuales. Otro realizará perturbaciones sistemáticas de variantes, elementos reguladores y genes. Un tercero buscará generalizar los resultados a nuevas variantes genómicas no estudiadas y contextos celulares mediante modelos predictivos. La integración de estos tres componentes en un marco de trabajo Map-Perturb-Predict creará una sinergia sustancial en todo el consorcio.

Mapeo de células individuales. La identificación de elementos reguladores no codificantes y genes y el mapeo de sus actividades en diferentes tipos y estados celulares es fundamental para comprender dónde, cuándo y cómo la variación genómica podría afectar la función del genoma. Sin embargo, muchos esfuerzos anteriores carecían de este nivel de resolución. Se recopilarán datos de células individuales en cientos de tipos y estados celulares. Se aplicarán principalmente ensayos de núcleo único para cromatina accesible a transposasa con secuenciación (snATAC-seq) y secuenciación de ARN de núcleo único (snRNA-seq), incluso en formatos multiómicos, para permitir la integración de datos de IGVF con otros conjuntos de datos emergentes. Los proyectos individuales explorarán enfoques de células individuales adicionales, incluida la unión de factores de transcripción, modificaciones de histonas, interacciones de cromatina, niveles y actividad de proteínas y rastreo clonal. Los ensayos clave (incluido el ensayo de alto rendimiento simultáneo 10x Multiome para la expresión de ARN y cromatina accesibles a la transposasa con secuenciación⁷⁰ (SHARE-seq) y la secuenciación de ARN unicelular con indexación combinatoria de grupos divididos⁷¹ (Parse Evercode)) se compararán y calibrarán directamente en las mismas muestras, y se evaluará el rendimiento de los análisis computacionales y los modelos predictivos en función de la profundidad de la secuenciación. Estos datos proporcionarán una base para interpretar los efectos de los experimentos de caracterización funcional y construir mapas específicos de los tipos de células de los efectos de las variantes.

Perturbaciones genómicas. Los experimentos de perturbación serán cruciales para comprender las relaciones causales entre variantes, elementos reguladores, genes y fenotipos, pero hasta hace poco han sido difíciles de aplicar a una escala suficiente. Las nuevas tecnologías facilitadoras incluyen exámenes de alto rendimiento que utilizan perturbaciones genéticas o epigenéticas CRISPR o estrategias de sobreexpresión, ensayos de reporteros para actividades potenciadoras o promotoras y mapeo fino de diferentes tipos de QTL incluyendo eQTL de una sola célula. IGVF planea realizar más de dos millones de perturbaciones experimentales, incluyendo el estudio directo de los efectos de variantes de ADN de origen natural o diseñado, y perturbar elementos reguladores y genes para construir mapas de la función del genoma. Se caracterizarán los efectos de estas perturbaciones utilizando diversos ensayos, incluyendo mediciones de accesibilidad de cromatina, expresión génica, expresión y actividad de proteínas, y fenotipos moleculares y celulares. Estos datos permitirán la caracterización directa de variantes de interés, como las asociadas con enfermedades, y proporcionarán datos para entrenar o evaluar modelos predictivos de los efectos de las variantes.

Modelado predictivo. La función del genoma es compleja y no se puede esperar mapear experimentalmente los efectos de todas las variantes posibles en todos los contextos posibles. Se necesitarán modelos predictivos para hacer predicciones que se generalicen en todos los contextos, por ejemplo, para vincular las variantes genéticas con los efectos en la unión de factores de transcripción y la accesibilidad de la cromatina, conectar elementos reguladores con sus genes objetivo o identificar genes causales y tipos de células enriquecidos para la heredabilidad de enfermedades o rasgos complejos. Aprovecharán los avances en aprendizaje automático e inteligencia artificial para abordar problemas de predicción clave, como mapear aspectos de la función del genoma, interpretar el impacto de la variación genómica y guiar el diseño

de futuros ensayos experimentales de modo que los datos producidos sean lo más informativos posible para el modelado predictivo posterior. Para evaluar y calibrar sistemáticamente dichos modelos, crearán canales de evaluación comparativa que comparen las predicciones con los datos de perturbación, incluidos los de los experimentos de caracterización funcional de IGVF, así como fuentes externas como QTL, GWAS y estudios de secuenciación del genoma. En áreas donde la recopilación de datos ya está avanzada, se involucrarán a la comunidad externa diseñando desafíos de predicción con conjuntos de datos de evaluación producidos por IGVF.

Áreas de aplicación. Juntas, estas tres actividades formarán un marco iterativo de mapeo-perturbación-predicción que IGVF aplicará para explorar una amplia gama de tipos de células, fenotipos celulares y enfermedades. Los proyectos aplicarán conjuntos distintos pero superpuestos de ensayos experimentales y modelos computacionales, lo que permitirá una amplia exploración de posibles estrategias y la integración de conocimientos en todos los sistemas biológicos.

Para cada uno de estos aspectos de la función del genoma, los modelos computacionales han demostrado ser prometedores, pero se necesita mucho trabajo para mejorar su precisión. Con este objetivo, este mapa preliminar integrará anotaciones de los diferentes aspectos de la función del genoma y establecerá canales de evaluación comparativa para cuantificar la precisión de todas las predicciones en comparación con los datos de perturbación y los conjuntos de datos genéticos humanos externos. Se codificarán este mapa de la función del genoma, junto con los puntos de referencia y los datos externos, en un gráfico de conocimiento multirrelacional como parte del Catálogo IGVF. El Catálogo IGVF proporcionará una base para un esfuerzo iterativo y continuo que se extenderá más allá del IGVF para mejorar la precisión de este mapa a lo largo del tiempo.

Efectos en la regulación genética. En el 99% de nuestro genoma que no codifica proteínas, las variantes no codificantes, pueden afectar la función del genoma alterando la expresión genética, el empalme, el estado de la cromatina u otros aspectos de la regulación genética. A pesar de los avances de ENCODE, GTEx y otros proyectos, aún carecemos de modelos que puedan hacer inferencias causales precisas sobre cómo la variación genómica afecta la regulación genética. Intentaremos construir anotaciones de todo el genoma de los componentes clave de este código cis-regulador: ¿qué SNV afectan los sitios de unión de los factores de transcripción, la actividad de los elementos reguladores y la expresión génica en cis, en qué tipos o estados celulares, con qué magnitud y dirección del efecto? Para ello, IGVF planea: (1) generar datos multiómicos de snRNA-seq y snATAC-seq a una profundidad necesaria para identificar elementos cis-reguladores candidatos, detectar sitios probables de unión de factores de transcripción y predecir relaciones potenciador-gen; (2) probar más de un millón de variantes no codificantes en ensayos de reporteros de actividad potenciadora; (3) evaluar miles de variantes no codificantes para determinar sus efectos sobre la expresión mediante el mapeo fino de eQTL o la edición directa del genoma basada en CRISPR; (4) medir más de 100 000 interacciones reguladoras putativas entre elementos reguladores candidatos y genes cercanos, por ejemplo, mediante la edición del epigenoma basada en dCas; y (5) perturbar los factores de transcripción para leer los efectos sobre la expresión génica mediante Perturb-seq. Estos experimentos se realizarán en múltiples modelos celulares, de modo que los datos se puedan utilizar para desarrollar modelos predictivos que se generalicen a muchos tipos de células. Estos modelos celulares incluirán varios que se han estudiado previamente en ENCODE y GTEx, para enriquecer y beneficiarse de los ricos conjuntos de datos existentes.

Efectos sobre la función de las proteínas. En el caso de las secuencias codificantes de proteínas, nuestra capacidad para interpretar las funciones de la variación genómica se basa en nuestro conocimiento del código genético para la síntesis de proteínas, que ha permitido la identificación de marcos de lectura abiertos que codifican proteínas nuevas y la comprensión de las variantes sin sentido o con cambio de marco de lectura. Sin embargo, la mayoría de las variantes codificantes, incluidas las variantes sin sentido y las indeles dentro del marco de lectura, siguen siendo difíciles de interpretar, y aún carecemos de una comprensión integral de cómo los cambios en la secuencia de proteínas pueden afectar diferentes aspectos de la estructura, la expresión, la dinámica y la actividad de las proteínas.

Se mejorará la anotación de las variantes sin sentido que codifican proteínas mediante la aplicación de tecnologías de alto rendimiento para caracterizar experimentalmente los efectos de más de 200 000 variantes sin sentido sobre las proteínas y las propiedades celulares, incluida la estabilidad de las proteínas, la localización subcelular, la viabilidad celular, la morfología celular y las interacciones proteína-proteína. Estos experimentos caracterizarán directamente miles de variantes en genes clínicamente relevantes, como los asociados con enfermedades mendelianas, y proporcionarán datos para refinar o desarrollar nuevos modelos para predecir los efectos probables de las variantes codificantes en otros genes a lo largo del genoma.

Redes moleculares y fenotipos celulares. Al vincular una variante con efectos sobre la expresión génica o la actividad proteica en cis, buscaremos anotar los conjuntos de otros genes y proteínas vinculados a la variante en trans a través de redes moleculares en un tipo o estado celular determinado. Específicamente, nos centraremos en definir tres tipos de redes moleculares: (1) programas de expresión génica, descritos por conjuntos de genes cuyos niveles de expresión están correlacionados en células individuales; (2) redes reguladoras de genes que identifican factores de transcripción que regulan genes diana específicos a través de secuencias reguladoras no codificantes específicas; y (3) conjuntos de proteínas o complejos proteicos que interactúan. También examinaremos los cambios dinámicos de estas redes moleculares a lo largo de las transiciones de destino celular o estado celular y, en un grado más limitado, exploraremos los vínculos con los fenotipos celulares posteriores.

Para construir estos mapas, recopilaremos datos multiómicos longitudinales de procesos celulares dinámicos, como la diferenciación y la reprogramación; estudiaremos cómo interactúan los genes y las proteínas en redes moleculares, incluso mediante el mapeo de interacciones proteína-proteína y la realización de Perturb-seq a gran escala; y evaluaremos cómo las perturbaciones basadas en CRISPR o la variación genética natural entre individuos afectan los fenotipos celulares, como la diferenciación, los programas de expresión genética y los estados celulares. Estos conjuntos de datos con resolución temporal se utilizarán para construir modelos reguladores dinámicos que incorporen bucles de retroalimentación y de avance y den cuenta del destino celular o las transiciones de estado.

Anticipan que muchos aspectos de este mapa serán específicos de cada tipo de célula, con anotaciones para cada uno de los cientos de tipos de células, estados y contextos estudiados por IGVF. Por ejemplo, se podrían desarrollar modelos predictivos que utilicen snRNA-seq y snATAC-seq como entradas utilizando datos de modelos celulares, en los que las predicciones se pueden evaluar directamente con datos de perturbación coincidentes y se pueden aplicar para hacer predicciones específicas de tipo celular en tipos celulares de tejidos primarios.

Exploración de los efectos de la variación en la enfermedad. El marco map-perturb-predict y el mapa de efectos de variantes de IGVF proporcionarán nuevos recursos para que la comunidad estudie el impacto de la variación genómica en las enfermedades y fenotipos humanos, pero este objetivo presenta desafíos adicionales. Para muchas enfermedades, es probable que el riesgo de un individuo esté determinado por una combinación de miles de variantes que actúan de forma independiente, incluidas las enfermedades que se presume que siguen patrones de herencia mendeliana, donde la penetrancia y la expresividad pueden incluir un componente poligénico. Una única variante puede tener efectos pleiotrópicos en múltiples genes y vías, de los cuales solo uno o varios pueden ser importantes para la enfermedad. La susceptibilidad a las enfermedades puede afectar a muchos tipos de células diferentes, posiblemente en puntos temporales específicos, con efectos que se acumulan a lo largo de décadas o en contextos ambientales específicos. Los efectos de la variación genómica en la función y el fenotipo del genoma también pueden diferir según la edad, el sexo, las poblaciones y la ascendencia, por ejemplo, debido a diferencias en las frecuencias de los alelos o posibles interacciones genéticas o ambientales.

Para abordar algunos de estos desafíos, nos centraremos en evaluar cómo se pueden aplicar mejor los mapas y métodos de IGVF para: (1) informar la interpretación de las variantes clínicas, en particular para las enfermedades raras; (2) aprender sobre los mecanismos moleculares y celulares que subyacen al riesgo de enfermedades comunes y raras; y (3) garantizar que las lecciones sobre el

impacto de la variación genómica en la función del genoma sean aplicables en diversas poblaciones. Cabe destacar que cada una de estas preguntas representa un área de investigación importante que involucra muchas estrategias más allá de las que se aplican en IGVF, y estos esfuerzos exploratorios buscarán integrarse con otros esfuerzos en el campo.

Informar el diagnóstico genético. IGVF aplicará mapas de efectos de variantes de variación de codificación para informar la interpretación clínica de las VUS en genes con vínculos conocidos y sospechosos con enfermedades genéticas mendelianas. Los datos de los ensayos multiplexados de efecto de variante pueden traducirse en evidencia poderosa para la interpretación clínica de variantes; por ejemplo, mover el 50% de las VUS en BRCA1, el 70% en TP53, el 74% en MSH2 y el 90% en DDX3X a clasificaciones patogénicas o benignas más definitivas. Estos estudios han mejorado los resultados de las pruebas genéticas para el riesgo de cáncer y han puesto fin a las odiseas diagnósticas para las familias con enfermedades del desarrollo neurológico.

Para ampliar este enfoque, los laboratorios de IGVF medirán experimentalmente los efectos de cientos de miles de variantes en genes de enfermedades conocidas, con un enfoque particular en aquellos en los que la identificación de variantes de pérdida de función es clínicamente procesable. Evaluarán hasta qué punto los datos experimentales o las predicciones computacionales identifican correctamente las variantes previamente clasificadas como patogénicas o benignas, y calibraremos estos análisis para aplicaciones clínicas. Los médicos utilizan rutinariamente datos experimentales y predictivos para interpretar los efectos de las variantes codificantes, pero aún no lo hacen para las variantes no codificantes. Por lo tanto, explorarán si los datos y predicciones de IGVF también podrían mejorar la interpretación clínica de las variantes no codificantes. IGVF proporcionará mapas de efectos de variantes y predicciones calibradas que, en última instancia, reducirán sustancialmente la carga de VUS en el diagnóstico etiológico de enfermedades raras. La integración de mapas tanto para variantes codificantes como no codificantes también podría ayudar en el desarrollo de metodologías de puntuación de riesgo poligénico de próxima generación para una mejor caracterización del riesgo en fenotipos complejos.

Mecanismos moleculares del riesgo de enfermedad. Los mapas de efectos de variantes mejorados podrían ser transformadores para identificar nuevos mecanismos biológicos que influyen en el riesgo genético de enfermedad. En particular, intentarán comprender la mejor manera de combinar el marco de mapeo-perturbación-predicción y los mapas de efectos de variantes con datos genéticos humanos para proponer variantes, genes, tipos de células y programas celulares que influyen en el riesgo de enfermedad.

Se estudiará una variedad de enfermedades y rasgos guiados por la experiencia de los miembros del consorcio, incluidos rasgos cuantitativos de alta potencia con arquitecturas biológicas más simples, como rasgos lipídicos y hematológicos, así como enfermedades complejas que involucran muchos tipos de células, como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de las arterias coronarias y la enfermedad de Alzheimer. La comparación de estrategias entre estos sistemas será informativa. Por ejemplo, los investigadores del IGVF están estudiando variantes asociadas con rasgos lipídicos, donde los estudios de secuenciación de exomas completos y de GWAS ya han identificado cientos de variantes no codificantes y codificantes asociadas, y donde ya se conocen ciertas vías genéticas clave involucradas en el manejo de lípidos. Al realizar pruebas CRISPR para identificar variantes y elementos reguladores que afectan la captación de lípidos en modelos celulares enriquecidos para la heredabilidad de rasgos, probar los efectos de las variantes en la actividad potenciadora en ensayos de reporteros masivamente paralelos y aplicar modelos predictivos de última generación, evaluaremos qué combinaciones de experimentos y/o modelos predictivos brindan la mejor capacidad para predecir la variación asociada con la enfermedad y los genes causales conocidos. Para complementar estos mapas de alto rendimiento, ciertos proyectos realizarán estudios detallados de los mecanismos de *loci* GWAS particulares o genes de enfermedades conocidas, incluso en modelos animales. Estos esfuerzos combinados revelarán mecanismos de riesgo genético para enfermedades seleccionadas, informarán sobre la arquitectura genética molecular de rasgos complejos y ayudarán a desarrollar estrategias para identificar variantes causales, genes y vías para cualquier enfermedad compleja.

Impacto de la variación entre poblaciones. IGVF tiene como objetivo garantizar que los conocimientos sobre el impacto de la variación genómica sean aplicables e inclusivos para personas de diversos grupos.

Para ello, se promoverá la diversidad en estudios de genómica funcional, se estudiarán experimentalmente y se anotarán computacionalmente las variantes observadas en diversas poblaciones, estudiaremos enfermedades que afectan desproporcionadamente a poblaciones desfavorecidas o subrepresentadas y se explorarán hasta qué punto variantes particulares podrían ejercer los mismos efectos o efectos diferentes debido a interacciones con el trasfondo genético o el entorno.

Se utilizarán estrategias tanto experimentales como computacionales. En la fase actual de diseño, han incorporado variantes de diversas poblaciones, incluidas las del Proyecto de los 1000 Genomas, el Programa Millones de Veteranos y los metaanálisis de GWAS de ascendencia cruzada. Los modelos biológicos incluyen células iPS derivadas de individuos de diferentes poblaciones (incluidas las europeas, asiáticas del este y africanas) y líneas de ratones genéticamente diversas del *Collaborative Cross*. Se empleará mutagénesis de saturación para medir los efectos de las variantes en secuencias codificantes de proteínas clínicamente relevantes para permitir la interpretación de las variantes observadas en cualquier individuo. Se implementarán modelos computacionales para hacer predicciones específicas del contexto para las SNV en todo el genoma, incluidos métodos para predecir los efectos específicos de cada individuo de las variantes no codificantes en el estado de la cromatina y la expresión génica. Estos datos y análisis proporcionarán información sobre los efectos de las variantes en los grupos y proporcionarán un recurso valioso para investigar los efectos de las variantes descubiertas en diversas poblaciones.

Publicación de datos y recursos. Un objetivo principal de IGVF es catalizar la investigación futura para comprender las relaciones entre la función del genoma, la variación genómica y el fenotipo. Para ello, se creará el Recurso de datos de IGVF para permitir que los investigadores biomédicos de diversas disciplinas accedan y apliquen los conjuntos de datos, las predicciones y los métodos de IGVF (<https://igvf.org>).

Para los investigadores que quieran explorar datos y predicciones, se creará el Catálogo de IGVF. El Catálogo de IGVF constará de uno o más portales web que permitan buscar información sobre variantes específicas, *loci* genómicos o genes, y se basará en datos procesados, productos de análisis y predicciones computacionales generadas por IGVF, así como en fuentes de datos externas. Para ayudar a los usuarios que quieran acceso programático para realizar análisis integradores o desarrollar aplicaciones web, también se proporcionará una interfaz de programación de aplicaciones al gráfico de conocimiento subyacente.

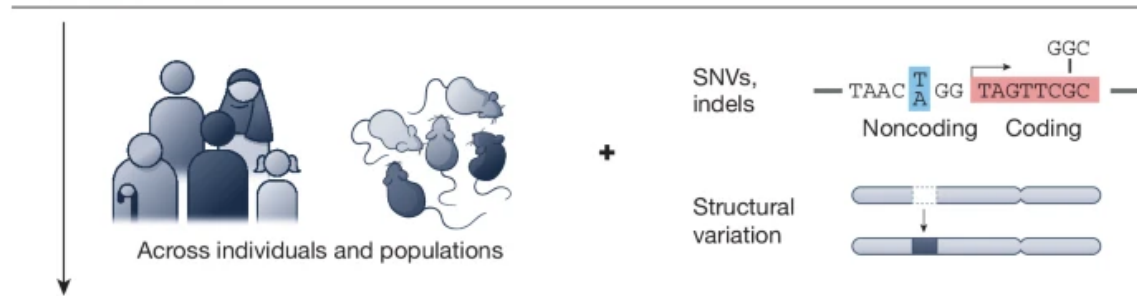
Para los investigadores que quieran acceder a datos procesados o sin procesar, se desarrollará el Portal de datos del IGVF. El Portal de datos proporcionará acceso programático y mediante navegador web a conjuntos de datos procesados de manera uniforme, productos de análisis y metadatos enriquecidos, lo que permitirá a los usuarios desarrollar nuevos métodos computacionales, analizar datos del IGVF de nuevas maneras o comparar sus datos con los estándares del IGVF. El Portal de datos del IGVF seguirá los principios de hacer que los datos sean FAIR (encontrables, accesibles, interoperables y reutilizables). Los datos se almacenarán en contenedores de archivos en la nube para facilitar el procesamiento de los datos existentes. Es posible que algunos datos del IGVF no cuenten con el consentimiento para su uso compartido público; dichos datos se depositarán en la plataforma del Laboratorio de análisis, visualización e informática del NHGRI (AnVIL) para proporcionar control de acceso de conformidad con la política de los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

Para los investigadores que quieran aplicar los métodos y estrategias del IGVF a sistemas adicionales, el Portal de datos también compartirá documentación sobre los estándares, protocolos y mejores prácticas del IGVF para el diseño experimental, el análisis de datos y el modelado predictivo. Estos recursos incluirán métodos computacionales, formatos de datos y canales de procesamiento de datos de consenso para ensayos clave y productos de análisis, como snRNA-seq y snATAC-seq, experimentos CRISPR, MPRA, estudios eQTL y otros. Las herramientas de análisis de datos incluirán enfoques para evaluar réplicas, cuantificar el ruido experimental y evaluar la potencia. Todo el código de procesamiento de datos se publicará con licencias de código abierto para permitir que otros analicen datos similares de manera idéntica, y nos esforzaremos por asegurarnos de que pueda ejecutarse en recursos informáticos a los que tengan acceso los investigadores de toda la comunidad de investigación mundial.

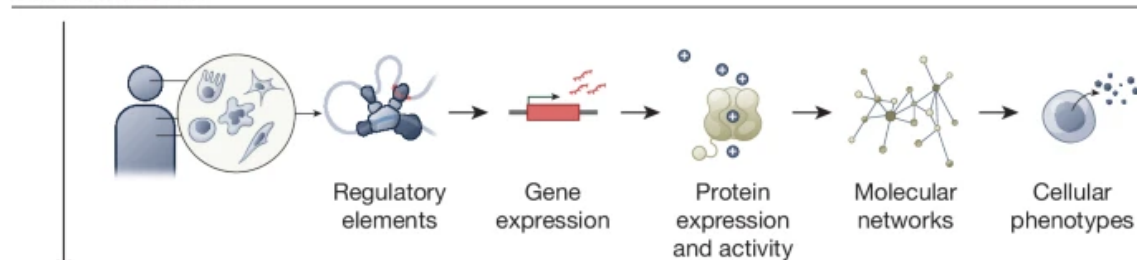
Para todos los investigadores, se les brindará capacitación y apoyo sobre cómo acceder a estos recursos del IGVF. La información actualizada sobre dónde encontrar videos instructivos en streaming, cuadernos y tutoriales en línea y horarios de seminarios y seminarios web está disponible en www.igvf.org. En conjunto, se espera que estos recursos permitan una amplia gama de actividades científicas, que se extiendan mucho más allá de los estudios específicos realizados por el Consorcio IGVF.

Por último, IGVF se compromete a publicar rápidamente los datos y los resultados. Los datos y las predicciones se publicarán una vez que se haya realizado el control de calidad y, a más tardar, en el momento del envío del manuscrito, y los manuscritos se publicarán en servidores de preimpresión antes del envío del manuscrito.

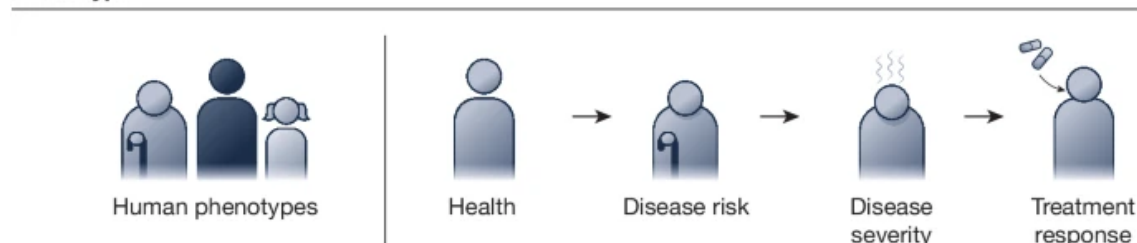
Genomic variation



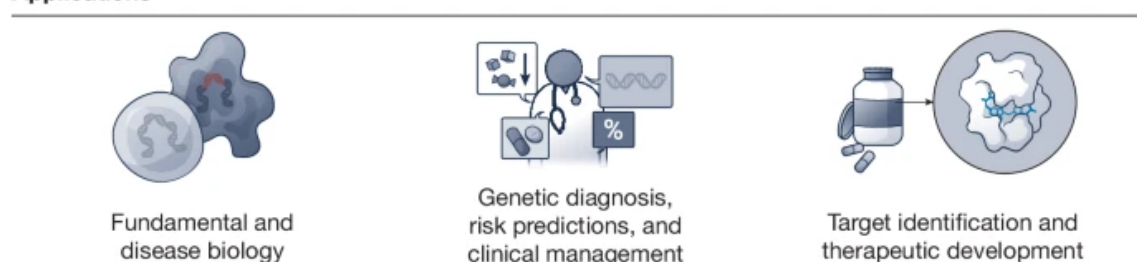
Genome function



Phenotype



Applications



La variación genómica incluye SNV, indels y variantes estructurales, que pueden alterar secuencias codificantes de proteínas o secuencias no codificantes. La función del genoma abarca las actividades específicas de cada tipo celular y las interacciones entre elementos reguladores, genes y proteínas dentro de las redes moleculares que subyacen a los fenotipos celulares. Los fenotipos de los organismos incluyen rasgos cuantitativos y binarios en la salud y la enfermedad.

Una visión amplia de la diversidad de la expresión genética humana

Las diferencias en la expresión genética entre individuos son una fuente importante de variación en rasgos y enfermedades. Sin embargo, la mayor parte de la investigación sobre dichas diferencias en humanos se ha centrado en individuos de ascendencia europea, lo que limita su generalización. Un recurso de expresión genética de acceso abierto y geográficamente diverso permite ahora la exploración de la variación de la expresión genética en poblaciones subrepresentadas.

Uno de los principales objetivos de la investigación sobre la expresión genética es identificar las variantes genéticas que impulsan las diferencias en la expresión y el empalme (denominadas eQTL y sQTL, respectivamente). Los sesgos ancestrales dificultan nuestra capacidad de descubrir estas variantes, en particular las variantes que están ausentes o son raras en las poblaciones europeas. Estos sesgos también pueden reducir la generalización de los hallazgos a las poblaciones no europeas, lo que plantea preocupaciones éticas sobre la distribución equitativa de los beneficios de la investigación.

Taylor et al generaron un conjunto de datos que llamaron MAGE para el análisis multiancestral de la expresión genética. MAGE comprende datos de secuenciación de ARN de líneas celulares linfoblastoides derivadas de 731 individuos de 26 poblaciones geográficamente diversas, lo que mejora la representación de los grupos no europeos en relación con conjuntos de datos transcriptómicos humanos a gran escala anteriores. Estas muestras forman parte del Proyecto 1000 Genomas establecido previamente, y también hay disponibles datos de secuenciación de ADN de alta calidad de las personas que proporcionaron las muestras de MAGE. MAGE sirve como un recurso abierto para la comunidad de genética humana, complementando los conjuntos de datos existentes, como Geuvadis, el proyecto *Genotype-Tissue Expression* y el *African Functional Genomics Resource*.

Utilizaron los datos de MAGE para identificar variantes genéticas que podrían impulsar la variación en la expresión y/o empalme de genes en todo el genoma. En total, descubrieron más de 15 000 señales eQTL independientes y más de 16 000 señales sQTL independientes. De estas, 1310 eQTL y 1657 sQTL eran raras o no se observaron en las poblaciones europeas del Proyecto 1000 Genomas.

Es probable que las variantes genéticas que están cerca unas de otras en el genoma se hereden conjuntamente, lo que dificulta la identificación de la variante que es verdaderamente causal de un rasgo en un contexto de variación vinculada. Las muestras genéticamente diversas, como MAGE, ayudan a superar este desafío, permitiéndolo reducir alrededor del 25% de señales QTL a una única variante presuntamente causal.

La diversidad de MAGE también permitió abordar un reciente debate en genética humana sobre la consistencia de los efectos QTL en las poblaciones humanas. El análisis preliminar reveló evidencias de algunos efectos específicos de la población de los eQTL, pero estos efectos desaparecieron en gran medida cuando se tuvo en cuenta la posibilidad de que múltiples variantes pudieran afectar la expresión del mismo gen. Por lo tanto, la pequeña cantidad de diferencias en la expresión genética entre las poblaciones humanas es en gran medida el resultado de diferencias en la frecuencia de los eQTL, en lugar de diferencias en sus efectos.

MAGE proporciona un gran conjunto de datos transcriptómicos de acceso abierto que se puede utilizar para estudiar la expresión y el empalme de genes humanos. La muestra incluye varios grupos de ascendencia que estaban poco representados en estudios previos de expresión genética, lo que llena un vacío crucial en los datos.

Una limitación de este estudio es que se centra únicamente en las líneas celulares linfoblastoides, un tipo de célula inmortalizada derivada de la sangre de los individuos muestreados. Aunque estas líneas

celulares proporcionan un sistema controlado con el que estudiar la expresión genética, no ofrecen información sobre la variación de la expresión en contextos ambientales, celulares y de desarrollo. Los futuros estudios transcriptómicos en poblaciones diversas podrían aprovechar el muestreo de tejidos más variable, así como las tecnologías desarrolladas más recientemente, como la secuenciación de ARN de lectura larga, para descubrir aún más la diversidad de la expresión genética en humanos.

Estos resultados también indican, al menos en el ámbito de la expresión genética, que las variantes genéticas causales suelen tener efectos similares, independientemente de la ascendencia genética. Esto es prometedor para las aplicaciones predictivas de los estudios de asociación genética, porque implica que un mejor modelado y la inclusión de muestras diversas en el conjunto de datos de descubrimiento deberían producir resultados que sean consistentes en todos los antecedentes genéticos. En consecuencia, todas las poblaciones, no solo las subrepresentadas, se beneficiarán de la inclusión de muestras más diversas en futuros estudios transcriptómicos.

Este trabajo tiene el potencial de ser un recurso valioso tanto para los investigadores de la genética y la genómica humana como para los investigadores de la evolución. Debido a que existen datos genómicos funcionales limitados en varias poblaciones incluidas, estos datos de QTL moleculares serán de gran utilidad para los genetistas humanos interesados en identificar las variantes causales que subyacen a las enfermedades y para comprender la función del genoma en las poblaciones.

El impulso para el conjunto de datos MAGE surgió de un interés inicial en los métodos para mejorar los estudios de asociación genética en cohortes genéticamente diversas. Dichos conjuntos de datos eran extremadamente limitados, en particular para los análisis de la expresión genética humana. El diseño del proyecto y la coordinación de la secuenciación de ARN de las líneas celulares MAGE llevaron varios años e implicaron la colaboración del personal y los científicos del Instituto Coriell de Investigación Médica y GENEWIZ (ahora Azenta Life Sciences). Uno de los principales puntos de inflexión del proyecto fue la decisión de utilizar un enfoque de mapeo fino que permite la detección de múltiples señales independientes aditivas por gen, en lugar de un enfoque clásico de "variante única". Este enfoque más matizado produce resultados que se replican bien entre poblaciones.

Taylor, D.J., Chhetri, S.B., Tassia, M.G. et al. Sources of gene expression variation in a globally diverse human cohort. Nature 632, 122–130 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07708-2>

Inestabilidad del genoma embrionario tras la aparición del programa de sincronización de replicación del ADN

La replicación fiel del ADN es esencial para la integridad del genoma. El ADN sub-replicado conduce a defectos en la segregación cromosómica, que son comunes durante la embriogénesis. Sin embargo, la regulación de la replicación del ADN sigue siendo poco comprendida en los embriones de mamíferos tempranos. **Saori Takahashi, Hirohisa Kyogoku, Takuya Hayakawa, Hisashi Miura, Asami Oji, Yoshiko Kondo, Shin-ichiro Takebayashi, Tomoya S. Kitajima e Ichiro Hiratani** construyeron un atlas de replicación de ADN de todo el genoma de células individuales de embriones de ratón preimplantacionales e identificaron un cambio abrupto del programa de replicación acompañado de un período transitorio de inestabilidad genómica. En los embriones de 1 y 2 células, observaron la ausencia total de un programa de sincronización de replicación, y todo el genoma se replicó de manera gradual y uniforme utilizando horquillas de replicación de movimiento extremadamente lento. En los embriones de 4 células, un programa de sincronización de replicación similar al de las células somáticas comenzó abruptamente. Sin embargo, la *velocidad* de la horquilla seguía siendo lenta, la fase S se alargó y los marcadores de estrés de replicación, daño y reparación del ADN aumentaron. A esto le siguió un aumento de los errores de segregación cromosómica de tipo rotura, específicamente durante la división de 4 a 8 células, con puntos de rotura enriquecidos en regiones de replicación tardía. Estos errores se solucionaron con la suplementación con nucleósidos, que aceleró la *velocidad* de la horquilla y redujo el

estrés de replicación. En la etapa de 8 células, las horquillas ganaron *velocidad*, la fase S ya no se alargó y las aberraciones cromosómicas disminuyeron. Por lo tanto, existe un período transitorio de inestabilidad genómica durante el desarrollo normal del ratón, precedido por una fase S que carece de coordinación entre la regulación a nivel del replisoma y la regulación del tiempo de replicación a escala de megabases, lo que implica un vínculo entre su coordinación y la estabilidad del genoma.

Takahashi, S., Kyogoku, H., Hayakawa, T. et al. *Embryonic genome instability upon DNA replication timing program emergence*. *Nature* 633, 686–694 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07841-y>.

Los humanos han evolucionado para digerir el almidón con mayor facilidad desde la llegada de la agricultura

La región del genoma humano que alberga los genes que codifican las enzimas amilasa, que son cruciales para la digestión del almidón, muestra una amplia diversidad estructural. Los genes de la amilasa se han duplicado y eliminado varias veces en la historia de la humanidad, y las estructuras que contienen versiones duplicadas de los genes fueron favorecidas por la selección natural después de la llegada de la agricultura. En un interesante trabajo, **Bolognini y colegas** explican el proceso.

La dieta es un importante impulsor de la selección natural. Por ejemplo, una variante genética que permite a las personas digerir leche en la edad adulta se extendió en la población humana después de la domesticación de animales productores de leche hace unos 10 000 años. De manera similar, la adopción de la agricultura hace unos 12 000 años desencadenó una transición hacia dietas ricas en almidón en diversas poblaciones humanas.

En los seres humanos, la digestión del almidón es posible gracias a las enzimas α -amilasa, que están codificadas por tres genes adyacentes en el *locus* de la amilasa (una región genómica). Los tres genes muestran variación en el número de copias, y un mayor número de copias se asocia a una mayor capacidad para digerir el almidón. Sin embargo, la estructura y la historia evolutiva de estas duplicaciones genéticas son desconocidas y ha sido imposible evaluarlas secuenciando únicamente fragmentos cortos de ADN o lecturas. Utilizando los ensamblajes genómicos de lecturas largas generados por el Consorcio de Referencia del Pangenoma Humano (HPRC), ahora es posible resolver la diversidad estructural y el impacto selectivo de las duplicaciones de genes de amilasa.

Para caracterizar las estructuras complejas en el *locus* de la amilasa, los autores examinaron casi 100 haplotipos (tramos de ADN heredados juntos de un progenitor) de los ensamblajes genómicos basados en lecturas largas del HPRC. Utilizando estas secuencias, construyeron un "gráfico pangenómico": una representación matemática de la variación genética presente en el *locus* de la amilasa en estos haplotipos. A continuación, buscaron características de secuencia que se comparten en y entre los haplotipos. Identificaron 28 estructuras de haplotipos distintas, cada una con una composición y configuración diferente de características de secuencia y copias del gen de la amilasa. A continuación, construyeron un árbol evolutivo utilizando marcadores genéticos en las secuencias que flanquean el *locus* de la amilasa estructuralmente variable. Este árbol representa las relaciones evolutivas entre los haplotipos, lo que nos permite rastrear y fechar la aparición de estructuras distintas. Descubrieron que han surgido estructuras similares e incluso idénticas varias veces en la historia, y que se han duplicado y eliminado genes de amilasa diferentes repetidamente. Esta "evolución recurrente" explica potencialmente los desafíos previos en la detección de señales de selección en el *locus* de la amilasa usando datos de lecturas cortas.

Finalmente, para abordar la cuestión de la selección natural, desarrollaron un método para identificar qué estructuras están presentes en el genoma de un individuo secuenciado usando lecturas cortas. Al aplicar este enfoque a genomas de restos humanos antiguos (fechados entre 12 000 y 250 años atrás) de Eurasia occidental, descubrieron que los haplotipos con más duplicados de genes han aumentado en frecuencia rápidamente durante los últimos 12 000 años. Usando tres métodos complementarios, descubrieron que este aumento de frecuencia se explica mejor por la selección

positiva para un mayor número de copias de genes de amilasa después de la adopción de la agricultura en Eurasia occidental.

Estos hallazgos resaltan el impacto de la dieta y la agricultura en la evolución humana durante los últimos 12 000 años, y subrayan el papel de la variación estructural como una fuente clave de diversidad genética a la que apunta la selección natural. Además, demuestran que los ensamblajes genómicos de lectura larga, a escala poblacional y resueltos por haplotipos y los métodos basados en pangenomas son cruciales para resolver regiones genómicas complejas asociadas con la adaptación.

Sin embargo, este estudio pudo observar directamente las arquitecturas estructurales de solo unos 100 haplotipos (es decir, de casi 50 individuos), apenas arañando la superficie de la variación genética de las poblaciones a nivel mundial. Los esfuerzos en curso para aumentar la representación de genomas de lectura larga de individuos de diversas poblaciones sin duda revelarán una mayor diversidad estructural en el *locus* de la amilasa.

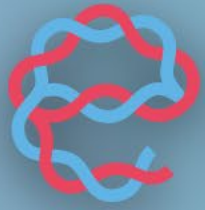
Aunque los genomas humanos antiguos de Eurasia occidental permitieron explorar la selección en esta región del mundo, la agricultura ha sido adoptada de forma independiente varias veces a lo largo de la historia humana. La generación de genomas de otros restos humanos antiguos permitirá una mayor investigación de la selección asociada con estos orígenes alternativos de la agricultura. Además, los genomas de varias especies animales que viven junto a los humanos también muestran duplicaciones relativamente recientes del gen de la amilasa potencialmente asociadas con la domesticación de cultivos. Estudios futuros podrían arrojar luz sobre los paralelismos entre los cambios en la estructura del genoma y los cambios en la dieta de estas especies y los humanos.

Bolognini, D., Halgren, A., Lou, R.N. et al. Recurrent evolution and selection shape structural diversity at the amylase locus. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07911-1>

Las variantes *de novo* en el ARNpn RNU4-2 causan un síndrome de neurodesarrollo frecuente

Alrededor del 60% de las personas con trastornos del desarrollo neurológico (NDD) permanecen sin diagnosticar después de pruebas genéticas exhaustivas, principalmente de genes codificadores de proteínas. Grandes cohortes secuenciadas del genoma están mejorando nuestra capacidad para descubrir nuevos diagnósticos en el genoma no codificante. **Yuyang Chen, Ruebena Dawes, Hyung Chul Kim, Alicia Ljungdahl, Sarah L. Stenton, Susan Walker, Jenny Lord, Gabrielle Lemire** y un amplio grupo de **colaboradores** identificaron el ARN no codificante RNU4-2 como un gen sindrómico del NDD. RNU4-2 codifica el ARN nuclear pequeño (snRNA) U4, que es un componente crítico del complejo tri-snRNP U4/U6.U5 del espliceosoma mayor. Identificaron una región de 18 pares de bases de RNU4-2 que se asigna a dos elementos estructurales en el dúplex snRNA U4/U6 (el T-loop y el tallo III) que está severamente desprovisto de variación en la población general, pero en el que encontraron variantes heterocigotas en 115 personas con NDD. La mayoría de las personas (77.4%) tienen la misma inserción de base única altamente recurrente (n.64_65insT). En 54 individuos en los que se pudo determinar, las variantes *de novo* estaban todas en el alelo materno. Demostraron que RNU4-2 se expresa en gran medida en el cerebro humano en desarrollo, en contraste con RNU4-1 y otros homólogos de U4. Mediante la secuenciación de ARN, mostraron cómo el uso del sitio de empalme 5' se interrumpe sistemáticamente en individuos con variantes de RNU4-2, en consonancia con el papel conocido de esta región durante la activación del espliceosoma. Finalmente, estimaron que las variantes en esta región de 18 pares de bases explican el 0.4% de los individuos con TND. Este trabajo subraya la importancia de los genes no codificantes en trastornos raros y proporcionará un diagnóstico a miles de personas con TND en todo el mundo.

Chen, Y., Dawes, R., Kim, H.C. et al. De novo variants in the RNU4-2 snRNA cause a frequent neurodevelopmental syndrome. Nature 632, 832–840 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07773-7>.



euroespes
health



Farmacogenómica

Unión del sustrato y mecanismo de inhibición del transportador de noradrenalina

El transportador de noradrenalina (NET; codificado por SLC6A2) recaptura la mayor parte de la noradrenalina liberada de vuelta a las terminales presinápticas, lo que afecta el nivel de noradrenalina sináptica. Las mutaciones genéticas y la desregulación del NET están asociadas con un espectro de afecciones neurológicas en humanos, lo que hace que el NET sea un objetivo terapéutico importante. Sin embargo, la estructura y el mecanismo del NET siguen sin estar claros. **Wenming Ji y colegas** proporcionan estructuras de microscopía electrónica criogénica del NET humano (hNET) en tres estados funcionales: el estado apo y en estados unidos al sustrato meta-yodobencilguanidina (MIBG) o al inhibidor ortostérico radafaxina. Estas estructuras se capturaron en una conformación orientada hacia adentro, con una compuerta extracelular herméticamente sellada y una compuerta intracelular abierta. El sustrato MIBG se une en el centro del hNET. La radafaxina también ocupa el sitio de unión del sustrato y podría bloquear la transición estructural del hNET para su inhibición. Estas estructuras brindan información sobre el mecanismo de reconocimiento del sustrato y la inhibición ortostérica del hNET.

La noradrenalina (NA) es un neurotransmisor esencial que tiene un papel crucial en el ajuste del cerebro y el cuerpo a un estado activo. La disfunción del sistema NA puede provocar diversos trastornos, entre ellos hiperactivación simpática, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), insuficiencia autonómica, estrés, depresión y feocromocitoma. La intensidad y duración de la señalización de NA liberada en las sinapsis están reguladas por el transportador de noradrenalina (NET), que transporta activamente NA de vuelta a las terminales presinápticas. Los ratones knock-out de Slc6a muestran hipersensibilidad a los psicoestimulantes, trastornos de la función autónoma, disminución de la actividad convulsiva, respuesta alterada al estrés y fenotipos relacionados con la depresión, mientras que las mutaciones en los genes NET están asociadas con el TDAH, la intolerancia ortostática o el síndrome de taquicardia ortostática postural en humanos. Además, NET se expresa en gran medida en varias neoplasias malignas de origen neuroendocrino, como el neuroblastoma y otros cánceres de precursores neuronales simpáticos, en los que facilita la captación de NA en estos tumores. Por lo tanto, NET es un objetivo importante para la obtención de imágenes y la terapia. Los análogos de sustrato de NET se han utilizado como agentes terapéuticos para el diagnóstico y tratamiento de algunos tumores neuroendocrinos, el diagnóstico de enfermedades cardíacas y la detección temprana de la enfermedad de Parkinson. Además, los inhibidores de NET han demostrado eficacia en el tratamiento del TDAH, trastornos neurodegenerativos, abuso de sustancias, ansiedad y depresión. A pesar de la importancia biológica y clínica de NET, los mecanismos moleculares que sustentan el transporte de sustratos y la inhibición de fármacos siguen sin estar claros.

Como miembro de la familia de transportadores de solutos 6 (SLC6), NET, junto con el transportador de dopamina (DAT) y el transportador de serotonina (SERT), forman una subfamilia llamada transportadores de monoaminas (MAT), que utilizan el gradiente electroquímico de iones de sodio para impulsar la captación de monoaminas. NET también comparte similitud de secuencia con el transportador de GABA (GAT) y el transportador de glicina (GlyT). NET se expresa predominantemente en el tronco encefálico y la glándula suprarrenal, y es responsable de aproximadamente el 90% de la recaptación de NA de regreso a las neuronas noradrenérgicas presinápticas. Actualmente, tanto los sustratos como los inhibidores de NET se utilizan en la clínica. MIBG, un análogo sintético de guanetidina de NA, es un sustrato de NET. Después de la recaptación por NET, MIBG puede almacenarse dentro de las terminales presinápticas. MIBG se ha utilizado para la obtención de imágenes radiofarmacéuticas del sistema nervioso simpático y se ha utilizado como tratamiento terapéutico para algunos tumores neuroendocrinos durante más de 30 años. Los fármacos inhibidores de la recaptación de NA se prescriben ampliamente a los pacientes para aumentar la excitación en afecciones como el TDAH, la narcolepsia y la depresión. El bupropión, un inhibidor no selectivo de la recaptación de NA, se utiliza comúnmente para ayudar a dejar de fumar y también actúa como un antidepresivo atípico para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. El bupropión ejerce sus funciones terapéuticas al inhibir tanto la recaptación de NA como la de dopamina, con menor potencia para el NET. La radafaxina es un potente metabolito del bupropión y se ha informado que tiene una mayor potencia para inhibir la recaptación de NA que los procesos

dopaminérgicos. Comprender cómo actúan estos fármacos sobre el NET humano (hNET) es una cuestión central en el campo de la farmacología estructural de NET. Hasta la fecha, los estudios estructurales basados en el homólogo de NET mutado LeuT de *Aquifex aeolicus* (AaLeuT) o *Drosophila melanogaster* DAT (DmDAT) han proporcionado información valiosa sobre el mecanismo de NET. El sitio de unión de NA en hNET se mapeó en función de la estructura de AaLeuT, y se ha demostrado que las mutaciones de varios residuos influyen significativamente en el reconocimiento y la captación de sustrato o iones por hNET. Además, los residuos en DmDAT se mutaron para imitar hNET (DmDATNET) para estudios estructurales para investigar el sitio de unión del sustrato NA y sus inhibidores tricíclicos clásicos. Los modelos de homología basados en DmDAT revelaron varios residuos que son importantes para el transporte de sustrato y el reconocimiento de fármacos. Sin embargo, la estructura de hNET sigue sin estar clara, lo que impide una comprensión completa del mecanismo de transporte de hNET y el desarrollo basado en la estructura de agentes terapéuticos. Ji et al utilizaron microscopía electrónica criogénica (crio-EM) para determinar las estructuras de hNET en los estados apo, unido a MIBG y unido a radafaxina a resoluciones de 2,9 Å, 2,8 Å y 3,0 Å, respectivamente. Estas estructuras revelan la arquitectura general y el modo de unión al sustrato de hNET, así como el mecanismo inhibitor del antidepresivo atípico radafaxina.

Ji, W., Miao, A., Liang, K. et al. *Substrate binding and inhibition mechanism of norepinephrine transporter*. *Nature* 633, 473–479 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07810-5>

Base molecular de la recaptación e inhibición del transportador de noradrenalina humano

La noradrenalina, también conocida como norepinefrina, tiene una amplia gama de actividades y efectos en la mayoría de los tipos de células cerebrales. Su recaptación desde la hendidura sináptica depende en gran medida del transportador de noradrenalina (NET) ubicado en la membrana presináptica. **Jiaxin Tan, Yuan Xiao, Fang Kong, Xiaochun Zhang y colegas** describen las estructuras de la NET humana, tanto en su estado apo como cuando se encuentra unida a sustratos o fármacos antidepresivos, mediante criomicroscopía electrónica (crio-EM), con resoluciones que van desde 2.5 Å hasta 3.5 Å. Los dos sustratos, noradrenalina y dopamina, muestran un modo de unión similar dentro del sitio de unión del sustrato central (S1) y dentro de un sitio alostérico extracelular recientemente identificado (S2). Cuatro antidepresivos distintos, a saber, atomoxetina, desipramina, bupropión y escitalopram, ocupan el sitio S1 para obstruir el transporte del sustrato en distintas conformaciones. Además, se observó un ión potasio dentro del sitio de unión del sodio 1 en la estructura de la NET unida a desipramina en condiciones de KCl. Complementados con análisis bioquímicos guiados por la estructura, estos estudios revelan el mecanismo de reconocimiento del sustrato, el acceso alterno de la NET y dilucidan el modo de acción de los cuatro antidepresivos.

Tan, J., Xiao, Y., Kong, F. et al. *Molecular basis of human noradrenaline transporter reuptake and inhibition*. *Nature* 632, 921–929 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07719-z>

Mecanismos de transporte e inhibición del transportador de noradrenalina humano

El transportador de noradrenalina (NET) tiene un papel fundamental en la terminación de la transmisión noradrenérgica mediante la utilización de gradientes de sodio y cloruro para impulsar la recaptación de noradrenalina en las neuronas presinápticas. Es un objetivo farmacológico para varios antidepresivos y analgésicos. A pesar de décadas de investigación, su estructura y los mecanismos moleculares que sustentan el transporte de noradrenalina, el acoplamiento a gradientes iónicos y la inhibición no competitiva siguen siendo desconocidos. **Tuo Hu, Zhuoya Yu, Jun Zhao, Yufei Meng, Kristine Salomon, Qinru Bai, Yiqing Wei y colegas** muestran estructuras complejas de alta resolución de NET en dos conformaciones fundamentales: en el estado apo y unida al sustrato noradrenalina, un

análogo de la χ -conotoxina MrlA (χ -MrlAEM), bupropión o ziprasidona. La estructura unida a la noradrenalina demuestra claramente los modos de unión de la noradrenalina. La coordinación de Na^+ y Cl^- sufre alteraciones notables durante los cambios conformacionales. El análisis de la estructura de NET unida a χ -MrlAEM proporciona información sobre cómo la conotoxina se une alostéricamente e inhibe a NET. Además, el bupropión y la ziprasidona estabilizan a NET en su estado orientado hacia adentro, pero tienen bolsillos de unión distintos. Estas estructuras definen los mecanismos que rigen el transporte de neurotransmisores y la inhibición no competitiva en NET, proporcionando un modelo para el diseño de futuros fármacos.

Hu, T., Yu, Z., Zhao, J. et al. *Transport and inhibition mechanisms of the human noradrenaline transporter*. *Nature* 632, 930–937 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07638-z>



eurospes
health



Epigenética

La serotonilación de histonas regula la tumorigénesis del ependimoma

La comunicación bidireccional entre tumores y neuronas ha surgido como una faceta clave del microambiente tumoral que impulsa la malignidad. Otra característica distintiva del cáncer es la desregulación epigenómica, en la que las alteraciones en la expresión génica influyen en los estados celulares y las interacciones con el microambiente tumoral. El ependimoma (EPN) es un tumor cerebral pediátrico que depende de la remodelación epigenómica para generar malignidad; sin embargo, se desconoce cómo estos mecanismos epigenéticos se cruzan con la señalización neuronal extrínseca durante la progresión del tumor **EPN. Hsiao-Chi Chen, Peihao He, Malcolm McDonald, Michael R. Williamson, Srinidhi Varadharajan, Brittney Lozzi, Junsung Woo, Dong-Joo Choi, Debosmita Sardar y colegas** demuestran que la actividad de las neuronas serotoninérgicas regula la tumorigénesis del EPN, y que la serotonina en sí misma también actúa como una modificación activadora de las histonas. Descubrieron que la inhibición de la serotonina de las histonas bloquea la tumorigénesis del EPN y regula la expresión de un conjunto central de factores de transcripción del desarrollo. El cribado *in vivo* de alto rendimiento de estos factores de transcripción reveló que ETV5 promueve la tumorigénesis del EPN y funciona mejorando los estados represivos de la cromatina. El neuropéptido Y (NPY) es uno de los genes reprimidos por ETV5, y su sobreexpresión suprime la progresión tumoral de EPN y la hiperactividad de la red asociada al tumor a través de la remodelación sináptica. En conjunto, este estudio identifica la serotonilación de histonas como un impulsor clave de la tumorigénesis de EPN, y también revela cómo la señalización neuronal, la neuroepigenómica y los programas de desarrollo están entrelazados para impulsar la malignidad en el cáncer cerebral.

Chen, HC., He, P., McDonald, M. et al. Histone serotonylation regulates ependymoma tumorigenesis. *Nature* 632, 903–910 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07751-z>.

Un ensayo aleatorizado por grupos de intervenciones de agua, saneamiento, lavado de manos y nutrición sobre el estrés y la programación epigenética

Una respuesta regulada al estrés es esencial para las trayectorias de crecimiento y desarrollo saludables de los niños. **Audrie Lin y colegas** del Departamento de Microbiología y Toxicología Ambiental, Universidad de California, en Santa Cruz, California, realizaron un ensayo aleatorizado por grupos en la zona rural de Bangladesh (financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates, ClinicalTrials.gov NCT01590095) para evaluar los efectos de una intervención integrada de nutrición, agua, saneamiento y lavado de manos sobre la salud infantil. Ocho mujeres embarazadas vecinas se agruparon en un grupo de estudio. Se asignaron al azar ocho grupos geográficamente adyacentes en bloques al grupo de control o al grupo de intervención combinado de nutrición, agua, saneamiento y lavado de manos (N + WSH) (que recibió asesoramiento nutricional y suplementos nutricionales a base de lípidos, agua potable clorada, saneamiento mejorado y lavado de manos con jabón). Los participantes y los recopiladores de datos no estaban enmascarados, pero los análisis sí lo estaban. Hubo 358 niños (68 grupos) en el grupo de control y 401 niños (63 grupos) en el grupo de intervención. Los autores midieron cuatro isómeros F2-isoprostanos (iPF(2 α)-III; 2,3-dinor-iPF(2 α)-III; iPF(2 α)-VI; 8,12-iso-iPF(2 α)-VI), alfa-amilasa salival y cortisol, y metilación del promotor del exón 1F del receptor de glucocorticoides (NR3C1), incluido el sitio de unión NGFI-A. En comparación con el grupo de control, el grupo N + WSH presentó concentraciones más bajas de isómeros F2-isoprostanos (diferencias que oscilaron entre -0.16 y -0.19 log ng/mg de creatinina, $P < 0.01$), cortisol post-estresante elevado (0.24 log $\mu\text{g/dl}$; $P < 0.01$), puntuaciones más altas de ganancia residualizada de cortisol (0.06 $\mu\text{g/dl}$; $P = 0.023$) y una disminución de la metilación del sitio de unión de NGFI-A (-0.04; $P = 0.037$). La intervención N + WSH mejoró las respuestas adaptativas del sistema de estrés fisiológico en la primera infancia.

Lin, A., Mertens, A.N., Rahman, M.Z. et al. A cluster-randomized trial of water, sanitation, handwashing and nutritional interventions on stress and epigenetic programming. *Nat Commun* 15, 3572 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47896-z>

Estructura del complejo de intercambio de histonas y acetiltransferasa TIP60-C humano

La estructura de la cromatina es un regulador clave de la transcripción, replicación y reparación del ADN. En los seres humanos, el complejo TIP60/EP400 (TIP60-C) es un conjunto de 20 subunidades que afecta a la estructura de la cromatina a través de dos actividades enzimáticas: el intercambio dependiente de ATP de la histona H2A/H2B por H2A.Z/H2B y la acetilación de histonas, que en la levadura se llevan a cabo por dos complejos independientes, SWR1 y NuA4, respectivamente. Se desconoce cómo se fusionan estas actividades en los seres humanos en un supercomplejo y qué implica esta asociación para su estructura, mecanismo y reclutamiento a la cromatina. **Changqing Li y colegas** describieron la estructura de resolución de 2.4-3.3 Å del TIP60-C humano endógeno. Encontraron una arquitectura de tres lóbulos compuesta por partes similares a SWR1 (SWR1L) y similares a NuA4 (NuA4L), que se asocian con un módulo de unión al activador TRRAP. La enorme subunidad EP400 alberga el motor ATPasa, atraviesa el doble de la unión entre SWR1L y NuA4L y constituye el andamiaje de la arquitectura de tres lóbulos. NuA4L está completamente reorganizado en comparación con su contraparte de levadura. TRRAP está unido de forma flexible a NuA4L, en marcado contraste con su conexión robusta al lado completamente opuesto de la levadura NuA44-7. Un nucleosoma modelado unido a SWR1L, respaldado por pruebas de actividad, sugiere que algunos aspectos del mecanismo de intercambio de histonas divergen del ejemplo de levadura. Además, un módulo de actina fijo, a diferencia del subcomplejo de actina móvil en SWR18, la flexibilidad de TRRAP y el efecto débil del ADN extranucleosómico en la actividad de intercambio, conducen a un modo diferente, basado en activadores, de incorporar TIP60-C a la cromatina.

Li, C., Smirnova, E., Schnitzler, C. et al. *Structure of human TIP60-C histone exchange and acetyltransferase complex. Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08011-w>.

La autenticación de dos factores sustenta la precisión de la vía del piRNA

La vía del 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 debe evitarse la metilación fuera del objetivo. Sin embargo, los mecanismos subyacentes que garantizan esta precisión siguen siendo desconocidos. **Madeleine Dias Mirandela 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. Encontraron 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 función de 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 jóvenes de LINE1. 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. En resumen, 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* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07963-3>.

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 neurales 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 y colegas** examinaron el transcriptoma, la accesibilidad de la cromatina y el metiloma de las células madre neurales 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. Demostraron que esta respuesta implica la reprogramación del metiloma de los astrocitos a un metiloma de células madre y está ausente si falta 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* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07898-9>



euroespes
health

Microbioma

Mecanismos de defensa de los microbios intestinales contra bacterias patógenas

Los microbios intestinales se defienden de las bacterias dañinas privándolas de nutrientes.

Los microorganismos que normalmente residen en el intestino pueden ayudar a bloquear la infección microbiana. Se ha identificado un grupo de bacterias que viven en el intestino humano que pueden consumir un nutriente que necesitan las bacterias patógenas.

La pertenencia al grupo de microbios que vive en el intestino, conocido como microbiota intestinal, es notablemente exclusiva, y los recién llegados suelen ser rechazados por un proceso conocido como resistencia a la colonización. La pérdida de diversidad microbiana, que suele ser el resultado de un tratamiento con antibióticos, compromete la resistencia a la colonización y permite que especies potencialmente dañinas, como el patógeno bacteriano *Klebsiella pneumoniae* y otras especies pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, invadan el intestino y alcancen altas densidades. Por lo tanto, restablecer la resistencia a la colonización es un objetivo clínico importante. En un artículo publicado en *Nature*, **Furuichi et al** revelan cómo un grupo de bacterias que normalmente residen en el intestino (bacterias comensales) puede suprimir la colonización intestinal por *K. pneumoniae* mediante el agotamiento de nutrientes.

Furuichi y sus colegas trasplantaron heces humanas en el intestino de ratones que carecían de sus propios microbios y luego introdujeron *K. pneumoniae* para identificar animales que se habían vuelto resistentes a la colonización por los microbios recibidos. Para lograr este objetivo, el equipo cultivó cepas bacterianas comensales individuales a partir de muestras fecales que conferían resistencia a la colonización y las sometió a pruebas para determinar la supresión *in vivo* de la colonización por *K. pneumoniae* y otras enterobacterias. Los investigadores demuestran que la administración de un consorcio que contenía 31 cepas distintas cultivadas a partir de la muestra fecal más eficaz proporcionó un nivel de resistencia a la colonización que rivaliza con el del trasplante fecal. A continuación, utilizando varias combinaciones de las cepas, los investigadores redujeron la complejidad del consorcio a 18 cepas, que aún mantenían la máxima resistencia a la colonización.

Esta “mezcla F18” de cepas bacterianas no requirió que los ratones receptores tuvieran un sistema inmunológico intacto para suprimir la colonización por *K. pneumoniae*, lo que sugiere que estaba en juego un mecanismo que involucraba a la bacteria. La caracterización de la expresión génica de *K. pneumoniae* durante la colonización intestinal reveló que se expresaron genes involucrados en el metabolismo de carbohidratos y aminoácidos, y que esta expresión génica se atenuó notablemente cuando la mezcla F18 se administró junto con *K. pneumoniae*.

Al examinar una colección de bacterias *K. pneumoniae* con versiones mutadas de genes, los autores identificaron genes involucrados en el metabolismo de carbohidratos que redujeron notablemente la supervivencia de *K. pneumoniae* en ratones colonizados. La evaluación del nivel de carbohidratos fecales reveló que la concentración de la molécula gluconato, que es alta en ratones que carecen de microbios intestinales, se redujo notablemente con la mezcla F18. La suplementación dietética con gluconato revirtió la resistencia a la colonización provocada por la mezcla F18.

K. pneumoniae con una deficiencia en la producción de la proteína GntR, que regula negativamente el metabolismo del gluconato, fue eliminada más fácilmente por la mezcla F18, en comparación con *K. pneumoniae* que no tenía esta deficiencia. Dado que la eliminación del gen que codifica GntR mejora el crecimiento de *K. pneumoniae* impulsado por gluconato, no estaba claro cómo una capacidad sostenida para metabolizar gluconato mejoraría la eliminación de *K. pneumoniae* por la mezcla F18. Sorprendentemente, Furuichi y colegas encontraron que GntR regula positivamente el metabolismo de la molécula glucosamina y, por lo tanto, la deficiencia de GntR podría mejorar la eficacia de la mezcla F18 al reducir la capacidad de *K. pneumoniae* para metabolizar la glucosamina.

La colonización intestinal densa con especies bacterianas resistentes a los antibióticos es común entre los pacientes hospitalizados. Esta colonización se asocia con mayores tasas de transmisión bacteriana de paciente a paciente e infecciones potencialmente letales. Por lo tanto, está creciendo el interés en la introducción de microbiota para restablecer la resistencia a la colonización. El trasplante de microbiota fecal reduce la densidad de colonización intestinal con microbios resistentes a los antibióticos; sin embargo, la administración de consorcios bacterianos bien caracterizados tiene el potencial de proporcionar una mayor consistencia, pureza y reproducibilidad en comparación con el uso de muestras fecales.

Se informó anteriormente que un consorcio bacteriano de 12 miembros, llamado Oligo-MM12, suprime modestamente el crecimiento de la bacteria *Salmonella*, un miembro altamente patógeno de la familia Enterobacteriaceae, y que la adición de tres especies bacterianas de un tipo llamado anaerobio facultativo (elegidas porque ampliaron la representación de las vías metabólicas en el consorcio) mejoró la resistencia a la colonización al nivel observado después de un trasplante fecal.

Estudios posteriores indicaron que la acidificación intestinal y la producción de moléculas llamadas ácidos grasos de cadena corta inhiben a Enterobacteriaceae, y que el tratamiento con antibióticos aumenta las concentraciones de nutrientes en el intestino al tiempo que reduce la producción de metabolitos que inhiben a Enterobacteriaceae. La administración de la molécula galactitol puede revertir la inhibición de *Escherichia coli* patógena por *Klebsiella michiganensis*, y un efecto similar estuvo implicado en la supresión de *Salmonella* por *E. coli* y *Klebsiella oxytoca*.

Cada vez se reconoce más que los mecanismos de resistencia a la colonización dependen de factores como la dieta, la inmunidad y la composición de la microbiota, y varían en distintas regiones del intestino. Furuichi y sus colegas identificaron una capa adicional de complejidad al demostrar que el gluconato, aunque se agota por la mezcla F18 en el colon (que es bajo en oxígeno), persiste en el intestino delgado (que tiene una mayor concentración de oxígeno que el colon). Los anaerobios facultativos, como las enterobacterias, pueden sobrevivir a los efectos tóxicos del oxígeno elevado y proliferar a lo largo del intestino. No está claro si la resistencia a la colonización está mediada predominantemente o solo parcialmente en el colon. Estudios futuros probablemente determinarán si la tasa de eliminación de *K. pneumoniae* por la mezcla F18 en el colon se puede acelerar mediante el uso de consorcios comensales que incluyan cepas que median la resistencia a la colonización en el intestino delgado.

Una variedad de técnicas, incluidos métodos como análisis metagenómicos, metabolómicos y bioinformáticos, continúan identificando muchas asociaciones entre la microbiota y la salud humana. Las complejidades del efecto de la microbiota sobre la susceptibilidad y la resistencia a las enfermedades se han vuelto cada vez más evidentes y sugieren que a menudo intervienen mecanismos distintos de manera simultánea.

Los hallazgos de Furuichi y sus colegas y los resultados del trabajo de otros investigadores respaldan la idea de que la mayoría de las terapias dirigidas a la microbiota no estarán mediadas por una única especie microbiana o producto metabólico, ni por el agotamiento de un único nutriente o la activación de un único mecanismo inhibidor. El desarrollo de terapias dirigidas a la microbiota requerirá el ensamblaje de consorcios microbianos que modifiquen las redes metabólicas entrelazadas para lograr los resultados deseados en humanos que viven en diferentes entornos, comen dietas diferentes y reciben tratamientos que abarcan una amplia gama de medicamentos. Al definir los nutrientes que *K. pneumoniae* necesita para prosperar en el colon del ratón, Furuichi y sus colegas han proporcionado una hoja de ruta más detallada para el desarrollo de productos bioterapéuticos vivos.

Pamer EG Nature 633, 774–775 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02803-w>.

Spragge, F. et al. Science 382, eadj3502 (2023).

Furuichi, M. et al. Nature 633, 878–886 (2024).

El metabolismo de los carcinógenos de la microbiota intestinal causa tumores en tejidos distales

La exposición a contaminantes ambientales y la composición del microbioma humano son factores de predisposición importantes para el desarrollo de tumores. De manera similar a las moléculas de los fármacos, los contaminantes se metabolizan típicamente en el cuerpo, lo que puede cambiar su potencial carcinógeno y afectar la distribución tisular a través de una toxicocinética alterada. Aunque estudios recientes demostraron que los microorganismos asociados a los humanos pueden convertir químicamente una amplia gama de xenobióticos e influir en el perfil y la distribución tisular de los mismos, la exposición a los metabolitos resultantes no es clara y el efecto de la biotransformación microbiana en el desarrollo de tumores inducidos por sustancias químicas sigue siendo un misterio.

Blanka Roje y colegas demostraron que la disminución de la microbiota intestinal afecta la toxicocinética de las nitrosaminas, lo que reduce notablemente el desarrollo y la gravedad de la enfermedad de vejiga urinaria inducida por nitrosaminas. Vincularon causalmente esta biotransformación de carcinógenos a aislamientos bacterianos intestinales específicos *in vitro* e *in vivo* utilizando colecciones de cultivos bacterianos individualizados y modelos de ratón gnotobiótico, respectivamente. Analizaron comunidades intestinales de diferentes donantes humanos para demostrar que el metabolismo de carcinógenos microbianos varía entre individuos y demostraron que esta actividad metabólica se aplica a carcinógenos de nitrosamina estructuralmente relacionados. En conjunto, estos resultados indican que el metabolismo de carcinógenos de la microbiota intestinal puede ser un factor que contribuye a la carcinogénesis inducida por sustancias químicas, lo que podría abrir vías para apuntar al microbioma para una mejor evaluación del riesgo de predisposición y prevención del cáncer.

Roje, B., Zhang, B., Mastrolilli, E. et al. Gut microbiota carcinogen metabolism causes distal tissue tumours. *Nature* 632, 1137–1144 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07754-w>



Miscelánea Médica

Riesgo de Agranulocitosis con Metamizol

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de las conclusiones de la evaluación realizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) del riesgo de agranulocitosis asociado al uso del metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) y concluye que el beneficio de metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas.

En junio de 2024, la EMA inició una revisión de los medicamentos que contienen metamizol a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos. La revisión se debió a la solicitud del titular de la autorización de comercialización de la retirada del único producto autorizado que contiene metamizol en ese país, tras a la notificación de varios casos de agranulocitosis.

En base a la evaluación de toda la evidencia científica disponible, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la EMA, ha concluido que el beneficio de los medicamentos que contienen metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas y refuerza las medidas para facilitar la identificación temprana de los síntomas y el diagnóstico de la agranulocitosis. No obstante, la información disponible hasta el momento, no permite descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas o genéticas específicas.

Las conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC, deberán ser ratificadas por el Grupo de Coordinación (CMDh, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas.

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica (información para profesionales sanitarios) y al prospecto (información para la ciudadanía) de los medicamentos que contienen metamizol, que se podrán consultar en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

El tratamiento con metamizol puede causar agranulocitosis, una reacción adversa muy poco frecuente, pero potencialmente mortal, debido a las infecciones que pueden aparecer.

La agranulocitosis no depende de la dosis administrada de metamizol y sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, incluso poco después de su finalización. También puede ocurrir en pacientes que han sido tratados previamente sin complicaciones.

Los pacientes deben ser informados de que suspendan el tratamiento y busquen atención médica inmediata si presentan algunos síntomas sugestivos de agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. El uso del metamizol, al disminuir la fiebre, puede hacer que este síntoma pase desapercibido. De manera similar, en los pacientes que reciben terapia antibiótica, los síntomas pueden ser menos evidentes o estar enmascarados.

Si los síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un hemograma completo de inmediato y suspender el tratamiento sin esperar a los resultados.

El metamizol no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis por metamizol u otras pirazonas o pirazolidinas (por ejemplo, medicamentos que contienen propifenazona 2), ni en aquellos pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.

Debido a que la agranulocitosis puede desarrollarse de manera impredecible en cualquier momento del tratamiento, y al no demostrarse la efectividad de los controles de recuento sanguíneo, se ha eliminado la recomendación de llevar a cabo dicho control.

El metamizol es un medicamento indicado para el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso y la fiebre alta, que puede provocar agranulocitosis (descenso brusco de un tipo de células blancas, denominadas granulocitos, que son importantes para combatir las infecciones). La agranulocitosis, aunque es muy poco frecuente, es una reacción adversa grave que puede ser mortal porque favorece las infecciones. La agranulocitosis puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después de finalizarlo, incluso si se ha utilizado previamente sin problemas.

Vademecum. <https://www.vademecum.es/noticia-alerta-240906-metamizol>. *e-Boletín de Medicamentos N°750.*

Primer trasplante de ojo completo

Aaron James, un electricista que perdió un ojo y gran parte de su rostro en un accidente eléctrico, es la primera persona en recibir un trasplante de rostro que incluye un ojo completo. La operación implicó varias técnicas innovadoras, incluidas guías impresas en 3D que ayudaron a los cirujanos a ajustar el hueso del donante a la cara de James y un trozo trasplantado de arteria carótida que proporciona al ojo donado su propio suministro de sangre. El ojo responde a la luz, aunque los investigadores no creen que se conecte al cerebro de James lo suficientemente bien como para restaurar su vista.

¿Se puede realizar de forma segura un trasplante combinado de ojo y cara, manteniendo la viabilidad del aloinjerto y la función retiniana? Este trabajo de **Daniel J. Ceradini y colegas** del *Hansjörg Wyss Department of Plastic Surgery, Department of Ophthalmology, Transplant Institute, Center for Advanced Imaging Innovation and Research (CAI2R), New York University Langone Health, y Department of Radiology*, de la *New York University Langone Health*, detalla el protocolo microquirúrgico para el trasplante combinado de ojo y cara, que incluye la revascularización y el trasplante de vasos oftálmicos. Después del trasplante, se demostró evidencia de perfusión del globo ocular y la retina, respuestas retinianas a la luz y ausencia de rechazo agudo. No hubo percepción de luz al año del trasplante. La revascularización exitosa del ojo trasplantado lograda en este estudio puede servir como un paso hacia el objetivo del trasplante de globo ocular para la restauración de la visión. El paciente se sometió a un trasplante combinado de ojo y cara de un donante inmunológicamente compatible con coaptación primaria del nervio óptico e inmunosupresión posoperatoria convencional. La perfusión del globo ocular y la retina se mantuvo durante todo el período posoperatorio inmediato, evidenciado por angiografía con fluoresceína. La tomografía de coherencia óptica demostró atrofia de las capas internas de la retina y atenuación y alteración de la zona elipsoide. La electrorretinografía seriada confirmó las respuestas de la retina a la luz en el ojo trasplantado. Mediante resonancia magnética estructural y funcional, se demostró la integridad de las vías visuales trasplantadas y la posible respuesta de la corteza occipital a la estimulación lumínica del ojo trasplantado. Al año del trasplante (día 366 del posoperatorio), no había percepción de luz en el ojo trasplantado.

Este es el primer informe de trasplante de ojo completo combinado con trasplante facial, que demuestra la supervivencia del aloinjerto, incluida la supervivencia del injerto sin rechazo y mediciones electrorretinográficas que indican la respuesta de la retina a los estímulos luminosos. Estos datos resaltan el potencial del aloinjerto clínico para la pérdida del globo ocular.

Ceradini DJ, Tran DL, Dedania VS, et al. Combined Whole Eye and Face Transplant: Microsurgical Strategy and 1-Year Clinical Course. JAMA. Published online September 09, 2024. doi:10.1001/jama.2024.12601

El impuesto a la industria de refrescos del Reino Unido y las admisiones hospitalarias infantiles por asma en Inglaterra

Se ha sugerido que el consumo de bebidas azucaradas es un factor de riesgo para los síntomas de asma infantil. **Nina T. Rogers y colegas** de la Unidad de Epidemiología del MRC, Instituto de Ciencias Metabólicas, Facultad de Medicina Clínica de la Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido, estudiaron si el impuesto a la industria de refrescos del Reino Unido (SDIL), anunciado en marzo de 2016 e implementado en abril de 2018, estaba asociado con cambios en las tasas de admisión hospitalaria del Servicio Nacional de Salud por asma en niños, 22 meses después de la implementación del SDIL. Realizaron análisis de series de tiempo interrumpidas (2012-2020) para medir los cambios en las tasas de incidencia mensual de admisiones hospitalarias. El subanálisis se realizó por grupo de edad (5-9, 10-14, 15-18 años) y quintiles de privación del barrio. Los cambios fueron relativos a escenarios contrafactuales donde el SDIL no se anunció ni se implementó. En general, las tasas de incidencia se redujeron en un 20.9%. Las reducciones fueron similares en todos los grupos de edad y quintiles de privación. Estos hallazgos respaldan la idea de que la implementación de un impuesto en

el Reino Unido destinado a reducir la obesidad infantil puede haber contribuido a un beneficio significativo e inesperado y adicional para la salud pública en forma de menores ingresos hospitalarios por asma infantil.

Rogers, N.T., Cummins, S., Jones, C.P. et al. *The UK Soft Drinks Industry Levy and childhood hospital admissions for asthma in England*. *Nat Commun* 15, 4934 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49120-4>

Cuantificación del impacto causal de los factores de riesgo biológicos en los costes de la atención médica

Comprender el impacto causal que tienen los factores de riesgo clínicos en los costes relacionados con la atención médica es fundamental para evaluar las intervenciones de atención médica. **Jiwoo Lee, Sakari Jukarainen, Antti Karvanen, Padraig Dixon, Neil M. Davies, George Davey Smith, Pradeep Natarajan y Andrea Ganna**, del *Broad Institute of MIT and Harvard*, en Cambridge, Massachusetts, del *Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM)*, HiLIFE, en la Universidad de Helsinki, Finlandia, y de la *Analytic and Translational Genetics Unit*, del Massachusetts General Hospital de Boston, utilizaron un diseño con información genética, la aleatorización mendeliana (MR), para inferir el impacto causal de 15 factores de riesgo en los costos totales anuales de atención médica. Calcularon los costes de atención médica para 373 160 participantes del estudio FinnGen y replicaron sus propios resultados en 323 774 personas del Reino Unido y los Países Bajos. Se observaron efectos causales sólidos para la circunferencia de la cintura (CC), el índice de masa corporal del adulto y la presión arterial sistólica, en los que un aumento de la desviación estándar correspondió a un aumento de los costos de atención médica del 22.78%, 13.64% y 13.08%, respectivamente. Se observó una falta de efectos causales para ciertos biomarcadores clínicamente relevantes, como la albúmina, la proteína C reactiva y la vitamina D. Estos resultados indican que el aumento de la CC es un contribuyente importante a los costes totales anuales de atención médica y se puede prestar más atención a la detección, vigilancia y mitigación de la CC.

Lee, J., Jukarainen, S., Karvanen, A. et al. *Quantifying the causal impact of biological risk factors on healthcare costs*. *Nat Commun* 14, 5672 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41394-4>

Consumo de gabapentinoides en 65 países y regiones de 2008 a 2018

Estudios recientes han suscitado inquietudes sobre el aumento del uso de gabapentinoides (Gabapentina y Pregabalina) en diferentes países. Con su potencial de abuso y adicción, comprender el consumo global de gabapentinoides nos ofrecerá una plataforma para examinar la necesidad de políticas intervencionistas. **Adrienne Y. L. Chan, Kenneth K. C. Man y colegas** del Laboratorio de Descubrimiento de Datos para la Salud (D24H), en el Parque Científico de Hong Kong, RAE de Hong Kong, del Centro de Investigación y Práctica Segura de Medicamentos, Departamento de Farmacología y Farmacia, Facultad de Medicina Li Ka Shing, Universidad de Hong Kong, RAE de Hong Kong, China, y del Departamento de Investigación de Práctica y Política, Facultad de Farmacia, *University College London*, en Reino Unido, utilizaron datos de ventas farmacéuticas de 65 países y regiones de todo el mundo para evaluar las tendencias globales en el consumo de gabapentinoides entre 2008 y 2018. El cambio porcentual anual promedio multinacional del consumo de gabapentinoides fue de +17.20%, aumentando de 4.17 dosis diarias definidas por diez mil habitantes por día (DDD/TID) en 2008 a 18.26 DDD/TID en 2018. Los países de altos ingresos tuvieron la tasa de consumo agrupado de gabapentinoides más alta (39.92 DDD/TID) en 2018, que fue más de seis veces mayor que los países de ingresos medianos bajos (6.11 DDD/TID). El estudio muestra que, a pesar de las diferencias en el sistema de atención médica y la cultura, se observa un aumento constante en el consumo de gabapentinoides en todo el mundo, y los países de altos ingresos siguen siendo los mayores consumidores.

Chan, A.Y.L., Yuen, A.S.C., Tsai, D.H.T. et al. *Gabapentinoid consumption in 65 countries and regions from 2008 to 2018: a longitudinal trend study*. *Nat Commun* 14, 5005 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40637-8>

La terapia de afirmación de género reestructura el sistema inmunológico de los hombres trans

Un estudio descubre que el tratamiento con testosterona aumenta los niveles de una proteína inflamatoria hasta alcanzar los niveles típicos de los hombres cis. Cuando los hombres trans reciben terapia con testosterona, sus cuerpos comienzan a parecerse a los de los hombres cis en muchos aspectos, incluido su sistema inmunológico. Así lo indica un estudio publicado *Nature*, uno de los más grandes que se han realizado hasta ahora para examinar cómo la terapia hormonal de afirmación de género (GAHT, por sus siglas en inglés) afecta al sistema inmunológico con el tiempo.

Los resultados brindan información muy necesaria y podrían ayudar a explicar por qué los hombres tienden a ser más susceptibles a las infecciones virales que las mujeres y las mujeres suelen ser más susceptibles a las enfermedades autoinmunes.

El estudio es importante porque los médicos quieren que la GAHT "sea segura, por supuesto", dice el coautor **Mats Holmberg**, endocrinólogo del Instituto Karolinska en Estocolmo, que brinda atención de afirmación de género. Es un paso hacia la posibilidad de administrar el mejor tratamiento posible.

Durante su estudio, Holmberg y sus colegas recogieron muestras de sangre de 23 hombres trans (a quienes se les asignó el sexo femenino al nacer, pero que buscaban una terapia de reemplazo hormonal masculinizante) en tres momentos: antes de comenzar la terapia de reemplazo hormonal, a los tres meses de tratamiento y al año de iniciarse. Con el tiempo, los investigadores observaron un cambio en la respuesta inmunitaria de los participantes, de un tipo caracterizado por altos niveles de proteínas de señalización inmunitaria llamadas interferones de tipo I, que se especializan en combatir infecciones virales, a otro caracterizado por una abundancia de una proteína inflamatoria llamada factor de necrosis tumoral (TNF), que está asociada con el crecimiento muscular.

Lo nuevo aquí es que las hormonas sexuales parecen regular de forma cruzada las vías inmunológicas, dice el coautor del estudio **Petter Brodin**, inmunólogo pediátrico del Instituto Karolinska. A medida que los niveles de testosterona aumentan y los niveles de estrógeno disminuyen, parece como si el sistema inmunológico pasara por un punto de equilibrio.

“Este es un hallazgo nuevo muy interesante que dará lugar a muchas investigaciones”, afirma **Marcus Altfeld**, inmunólogo del Centro Médico Universitario de Hamburgo-Eppendorf en Alemania. En particular, Altfeld quiere entender si el aumento de los niveles de TNF reduce directamente la cantidad de interferones de tipo I presentes, o si la testosterona media ambos efectos de forma independiente.

Los investigadores señalan que sus hallazgos a nivel molecular reflejan la susceptibilidad del mundo real a la infección y la enfermedad. Por ejemplo, durante los primeros días de la pandemia de COVID-19, los hombres infectados con el coronavirus SARS-CoV-2 tenían una tasa de mortalidad aproximadamente un 50% mayor que las mujeres infectadas. Esto tiene sentido, dice Brodin, porque las mujeres suelen tener altos niveles de interferones de tipo I, lo que las ayuda a combatir las infecciones. Por otro lado, las mujeres desarrollan COVID prolongada con mayor frecuencia que los hombres: aproximadamente un 76% más a menudo. Esto podría deberse a que la COVID prolongada tiene un parecido con las enfermedades autoinmunes, algunas de las cuales están asociadas con la hiperactivación del sistema de interferón tipo I.

Otras investigaciones también apuntan en esta dirección. Un estudio preliminar publicado en marzo muestra que los niveles bajos de testosterona son un predictor de si las mujeres desarrollarán COVID-19 prolongado. “La importancia de las hormonas sexuales tanto en el COVID agudo y grave como en el COVID prolongado se está apreciando cada vez más”, dice la coautora del estudio **Akiko Iwasaki**, inmunóloga de la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut. Pero las hormonas probablemente no sean la única razón cuando se trata de diferencias en la susceptibilidad al COVID-19 u otras enfermedades. El cromosoma X, del que las mujeres suelen tener dos copias y los hombres una, también merece consideración, dice **Sabra Klein**, inmunóloga de la Universidad Johns Hopkins en

Baltimore, Maryland. El cromosoma X es rico en genes relacionados con el sistema inmunológico, por lo que, por ejemplo, atribuir las diferencias de sexo en los resultados de COVID-19 solo a las hormonas es probablemente simplificar algo que es más complejo.

Los hombres trans no deben preocuparse demasiado de que la terapia con testosterona aumente su riesgo de infecciones virales. “La mayoría de las infecciones normales son comunes en ambos sexos”, dice Altfeld, y la gente las supera. Los trastornos autoinmunes, por el contrario, pueden ser graves, y a Holmberg le preocupa que la terapia con estrógenos, que reduce la testosterona, pueda aumentar el riesgo de desarrollar estas afecciones.

Pero el estudio no examinó la terapia con estrógenos ni su seguridad directamente. Klein cree que es demasiado pronto para decir si el vínculo entre las enfermedades autoinmunes y la GAHT merece ser considerado.

Algunos médicos ya advierten a sus pacientes sobre esta relación. Altfeld, que estudia el efecto de la GAHT en el sistema inmunológico, dice que trabaja con médicos que informan a las mujeres trans de que la terapia con estrógenos conlleva el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune. Pero no todo el mundo tiene médicos tan bien informados. Es realmente difícil encontrar un proveedor médico que se especialice en múltiples disciplinas, como la inmunología y la atención de afirmación de género, y que pueda tratar necesidades interseccionales.

Saima Sidik. *Nature* 633, 264–265 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02869-6>

Lakshmikanth, T. et al. *Nature* 633, 155–164 (2024).

La señalización opioide endógena regula la proliferación de células endimarias espinales después de una lesión medular

Después de una lesión, las médulas espinales de los mamíferos desarrollan cicatrices para confinar la lesión y evitar más daños. Sin embargo, la cicatrización excesiva puede obstaculizar la regeneración neuronal y la recuperación funcional. Estas acciones en competencia subrayan la importancia de desarrollar estrategias terapéuticas para modular dinámicamente la progresión de la cicatriz. La investigación previa sobre la cicatrización se ha centrado principalmente en los astrocitos, pero la evidencia reciente ha sugerido que las células endimarias también participan. Las células endimarias normalmente forman la capa epitelial que encierra el canal central, pero experimentan una proliferación masiva y diferenciación en astroglia después de ciertas lesiones, convirtiéndose en un componente central de la cicatriz. Sin embargo, los mecanismos que regulan la proliferación endimaria *in vivo* siguen sin estar claros. **Wendy W. S. Yue, Kouki K. Touhara, Kenichi Toma, Xin Duan y David Julius**, del departamento de Fisiología de la universidad de California en San Francisco,

descubrieron una vía de señalización de opioides κ endógena que controla la proliferación endimaria. En concreto, detectaron la expresión del receptor opioide κ , OPRK1, en un tipo de célula funcionalmente poco caracterizada conocida como neurona en contacto con el líquido cefalorraquídeo (CSF-cN). También descubrieron una población de células vecinas que expresa el ligando cognado prodinorfina (PDYN). Mientras que los opioides κ suelen considerarse inhibidores, excitan a las CSF-cN para inhibir la proliferación endimaria. La administración sistémica de un antagonista κ mejora la proliferación endimaria en médulas espinales no lesionadas de una manera dependiente de la CSF-cN. Además, un agonista κ altera la proliferación endimaria, la formación de cicatrices y la función motora después de una lesión. En conjunto, estos datos sugieren una vía de señalización paracrina en la que las células PDYN+ liberan tónicamente κ -opioides para estimular los cN del LCR y suprimir la proliferación endimaria, lo que revela un mecanismo endógeno y una posible estrategia farmacológica para modular la cicatrización después de una lesión de la médula espinal.

Yue, W.W.S., Touhara, K.K., Toma, K. et al. *Endogenous opioid signalling regulates spinal ependymal cell proliferation. Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07889-w>.

Terapia con células T diseñadas para lesiones del sistema nervioso central

Las lesiones traumáticas del sistema nervioso central (SNC) afectan a millones de personas en todo el mundo, pero sigue siendo difícil encontrar un tratamiento eficaz. Después de dichas lesiones, el sitio se llena de una multitud de células inmunitarias periféricas, incluidas las células T, pero no se ha logrado una comprensión integral de las funciones y la especificidad antigénica de estas células T endógenas en el sitio de la lesión. Esta brecha ha impedido el desarrollo de terapias celulares inmunomediadas para las lesiones del SNC. **Wenqing Gao y colegas**, mediante la secuenciación de ARN de una sola célula, demostraron la expansión clonal de células T asociadas a lesiones de la médula espinal en ratones y humanos e identificaron que los clones de células T CD4+ en ratones exhiben especificidad antigénica hacia los péptidos propios de la mielina y las proteínas neuronales. Aprovechando la reconstitución del receptor de células T (TCR) basado en ARNm, una estrategia destinada a minimizar los posibles efectos adversos de la activación prolongada de células T autorreactivas, diseñaron células T transitoriamente autoinmunes. Estas células demostraron una notable eficacia neuroprotectora en modelos de lesiones del SNC, en parte mediante la modulación de las células mieloides a través de IFN γ . Estos hallazgos dilucidan la comprensión mecanicista subyacente a la función neuroprotectora de las células T sensibles a las lesiones y allanan el camino para el desarrollo futuro de terapias con células T para lesiones del SNC.

Gao, W., Kim, M.W., Dykstra, T. et al. *Engineered T cell therapy for central nervous system injury*. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07906-y>

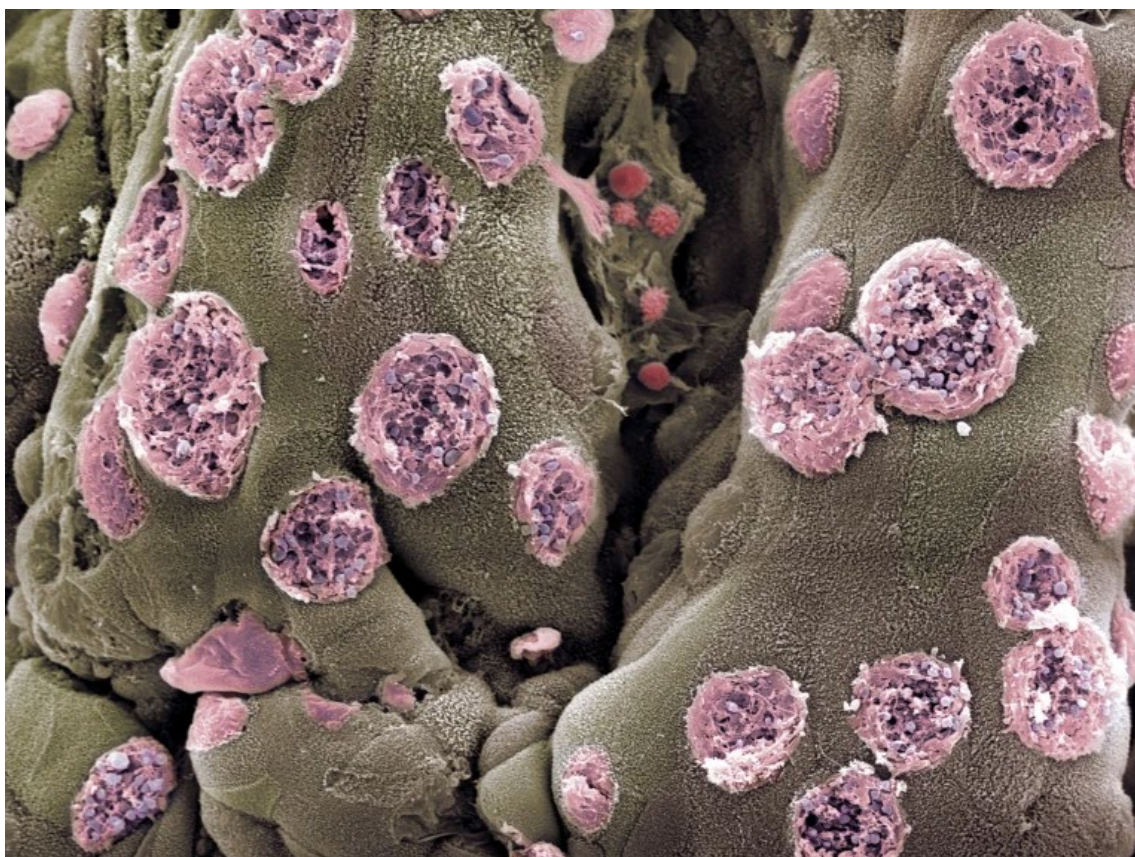
Un eje de células T $\gamma\delta$ -IL-3 controla las respuestas alérgicas a través de neuronas sensoriales

En individuos ingenuos, las neuronas sensoriales detectan y responden directamente a los alérgenos, lo que conduce tanto a la sensación de picazón como a la activación de las células inmunes innatas locales, que inician la respuesta inmune alérgica. En el contexto de la inflamación alérgica crónica, los factores inmunes preparan a las neuronas sensoriales, lo que causa picazón patológica. Aunque estos circuitos neuroinmunes bidireccionales impulsan las respuestas a los alérgenos, se desconoce si las células inmunes regulan el punto de ajuste para la activación neuronal por alérgenos en el estado ingenuo. **Cameron H. Flayer y colegas** describieron un eje de señalización de células T $\gamma\delta$ -IL-3 que controla la respuesta al alérgeno de las neuronas sensoriales cutáneas. Definieron un subconjunto de células T $\gamma\delta$ epidérmicas poco caracterizado, denominado células GD3, que produce su citocina distintiva IL-3 para promover el picazón alérgico y el inicio de la respuesta inmune alérgica. Mecanísticamente, IL-3 actúa sobre las neuronas sensoriales que expresan IL3ra de una manera dependiente de JAK2 para reducir su umbral de activación de alérgeno sin provocar picazón de forma independiente. Este eje de señalización de células T $\gamma\delta$ -IL-3 actúa además por medio de STAT5 para promover la producción de neuropéptidos y el inicio de la inmunidad alérgica. Estos resultados revelan un reóstato inmunitario endógeno que se encuentra antes y gobierna las respuestas neuronales sensoriales a los alérgenos en la primera exposición. Esta vía puede explicar las diferencias individuales en la susceptibilidad alérgica y abre nuevas vías terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Flayer, C.H., Kernin, I.J., Matatia, P.R. et al. *A $\gamma\delta$ T cell-IL-3 axis controls allergic responses through sensory neurons*. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07869-0>

Un desierto de genes asociado a enfermedades dirige la inflamación de los macrófagos a través de ETS2

Las crecientes tasas de enfermedades autoinmunes e inflamatorias representan una amenaza creciente para la salud humana. Esto se ve agravado por la eficacia limitada de los tratamientos disponibles y las altas tasas de fracaso durante el desarrollo de fármacos, lo que resalta la necesidad urgente de comprender mejor los mecanismos de la enfermedad. **C. T. Stankey y colegas** muestran cómo la genómica funcional podría abordar este desafío. Al investigar un haplotipo intergénico en chr21q22, que se ha vinculado de forma independiente con la enfermedad inflamatoria intestinal, la espondilitis anquilosante, la colangitis esclerosante primaria y la arteritis de Takayasu, vieron que el gen causal, ETS2, es un regulador central de los macrófagos inflamatorios humanos y delinearon el mecanismo de enfermedad compartido que amplifica la expresión de ETS2. Los genes regulados por ETS2 se expresaron de forma destacada en los tejidos enfermos y se enriquecieron más para los resultados de los estudios de asociación de genes de la enfermedad inflamatoria intestinal que la mayoría de las vías descritas anteriormente. La sobreexpresión de ETS2 en macrófagos en reposo reprodujo el estado inflamatorio observado en las enfermedades asociadas a chr21q22, con una regulación positiva de múltiples dianas farmacológicas, entre ellas TNF e IL-23. Utilizando una base de datos de firmas celulares, identificaron fármacos que podrían modular esta vía y validaron la potente actividad antiinflamatoria de una clase de moléculas pequeñas *in vitro* y *ex vivo*. En conjunto, esto ilustra el poder de la genómica funcional, aplicada directamente en células humanas primarias, para identificar mecanismos de enfermedades inmunomediadas y posibles oportunidades terapéuticas.



Células productoras de moco (de color rosa, coloreadas artificialmente) adornan los intestinos de una persona con colitis ulcerosa, una forma común de enfermedad inflamatoria intestinal. Crédito: Steve Gschmeissner/Science Photo Library.

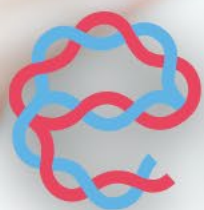
Stankey, C.T., Bourges, C., Haag, L.M. et al. A disease-associated gene desert directs macrophage inflammation through ETS2. *Nature* 630, 447–456 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07501-1>

Estado de los ensayos clínicos de las interfaces cerebro-computadora implantables

Las interfaces cerebro-computadora implantables (iBCI) traducen la actividad cerebral registrada intracranealmente en comandos para máquinas virtuales o físicas con el fin de restaurar o rehabilitar funciones motoras, sensoriales o del habla. En la actualidad, las agencias reguladoras no han aprobado ninguna iBCI para el mercado de dispositivos médicos a pesar de estar en ensayos clínicos desde 1998, y hay poca información disponible sobre su progreso y resultados. Para abordar esta brecha, **K. Michelle Patrick-Krueger, Ian Burkhart y Jose L. Contreras-Vidal** realizaron una revisión de todos los ensayos clínicos identificados de iBCI para la comunicación, el control motor o la restauración de la percepción táctil realizados entre 1998 y 2023. Los autores resumen los hallazgos de 21 grupos de investigación en todo el mundo y sus 67 participantes que recibieron implantes para comprender los desafíos y las oportunidades en el campo de iBCI. Este análisis destaca la importancia de mejorar la diversidad de los participantes, crear un registro de participantes para informar futuras investigaciones, aprobaciones regulatorias y de pagadores, financiación de inversores y nuevas aplicaciones, adoptar estándares y un intercambio de datos regulados e impulsar la investigación colaborativa.

Se identificaron un total de 21 grupos de investigación centrados en interfaces cerebro-computadora implantadas (iBCI) en todo el mundo y han realizado 28 ensayos clínicos con 67 participantes (31 actualmente activos) con una iBCI utilizando 4 tipos de conjuntos de electrodos, generando 165 publicaciones revisadas por pares durante 25 años. El período de tiempo desde la implantación hasta la primera publicación es de 3 años en promedio. Las mujeres están considerablemente subrepresentadas, incluso cuando se tienen en cuenta las diferencias en la prevalencia basada en enfermedades y lesiones. La longevidad de los iBCI crónicos en humanos está aumentando, con una longevidad media de participación de 40.2 meses para los pacientes actualmente activos en ensayos. Sin embargo, la consistencia y el rendimiento de estos sistemas varían entre individuos. Es necesario abordar consideraciones éticas, incluida una representación equitativa de la población en los ensayos clínicos, la propiedad de los datos y las pautas para terminar con el uso en cuidados paliativos, entre otras. Las mejoras en la gobernanza del intercambio de datos, las métricas, los estándares y la ciencia colaborativa son fundamentales para acelerar la traducción y comercialización de los iBCI. La escasez de especialistas médicos, la disparidad de acceso geográfico y la percepción pública de la tecnología influirán fuertemente en la adopción de los iBCI.

Patrick-Krueger, K.M., Burkhart, I. & Contreras-Vidal, J.L. The state of clinical trials of implantable brain-computer interfaces. Nat Rev Bioeng (2024). <https://doi.org/10.1038/s44222-024-00239-5>



eurospes
health



Aging

Envejecimiento cerebral

El proceso de envejecimiento cerebral está influenciado por diversos factores ambientales, genéticos y de estilo de vida, como así como por patologías relacionadas con la edad y a menudo coexistentes. Las imágenes por resonancia magnética y los métodos de inteligencia artificial han sido fundamentales para comprender los cambios neuroanatómicos que ocurren durante el envejecimiento. Los estudios de población grandes y diversos permiten identificar patrones de cambio cerebral integrales y representativos que resultan de factores patológicos y biológicos distintos pero superpuestos, revelando intersecciones y heterogeneidad en las regiones cerebrales afectadas y los fenotipos clínicos. **Zhijian Yang y colegas**, presentaron un método de aprendizaje de representación profunda de última generación, Surreal-GAN, y avances metodológicos con resultados experimentales extensos que dilucidan la heterogeneidad del envejecimiento cerebral en una cohorte de 49 482 individuos de 11 estudios. Se identificaron y cuantificaron cinco patrones dominantes de atrofia cerebral para cada individuo mediante las respectivas medidas, los índices R. Sus asociaciones con factores biomédicos, de estilo de vida y genéticos brindan información sobre la etiología de las variaciones observadas, lo que sugiere su potencial como endofenotipos cerebrales para los riesgos genéticos y de estilo de vida. Además, los índices R iniciales predicen la progresión de la enfermedad y la mortalidad, capturando los cambios tempranos como marcadores pronósticos complementarios. Estos índices R establecen un enfoque dimensional para medir las trayectorias de envejecimiento y los cambios cerebrales relacionados. Son prometedores para diagnósticos precisos, especialmente en etapas preclínicas, lo que facilita el manejo personalizado de los pacientes y el reclutamiento para ensayos clínicos específicos en función de la expresión endofenotípica cerebral y el pronóstico.

Yang, Z., Wen, J., Erus, G. et al. Brain aging patterns in a large and diverse cohort of 49,482 individuals. *Nat Med* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03144-x>

Infertilidad por envejecimiento reproductivo

El envejecimiento reproductivo es una de las principales causas de la disminución de la fertilidad, atribuida a la disminución de la cantidad de ovocitos y del potencial de desarrollo. Una posible causa es el envejecimiento de las células somáticas foliculares circundantes que sustentan el crecimiento y desarrollo de los ovocitos al proporcionar nutrientes y factores reguladores. En un interesante estudio, **HaiYang Wang y colegas** del *Mechanobiology Institute, National University of Singapore*, al crear folículos quiméricos, mediante los cuales un ovocito de un folículo se trasplantó y cultivó dentro de otro folículo cuyo ovocito nativo se extrajo, demostraron que los ovocitos jóvenes cultivados en folículos envejecidos exhibieron una maduración meiótica y un potencial de desarrollo impedidos, mientras que los ovocitos envejecidos cultivados dentro de folículos jóvenes mejoraron significativamente en las tasas de maduración, formación de blastocistos y nacimientos vivos después de la fertilización *in vitro* y la implantación del embrión. Este rejuvenecimiento de los ovocitos envejecidos se asoció con una interacción mejorada con las células somáticas, remodelación transcriptómica y metabólica, función mitocondrial mejorada y mayor fidelidad de la segregación cromosómica meiótica. Estos hallazgos proporcionan la base para una futura terapia basada en células somáticas foliculares para tratar la infertilidad femenina.

Wang, H., Huang, Z., Shen, X. et al. Rejuvenation of aged oocyte through exposure to young follicular microenvironment. *Nat Aging* (2024). <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00697-x>.

Por qué algunas mujeres entran en la menopausia de forma temprana y cómo esto podría afectar a su riesgo de cáncer

El análisis genómico revela una serie de variantes genéticas que afectan a la rapidez con la que termina la fertilidad, entre ellas una que reduce la duración de la reproducción en seis años.

Dos estudios de más de 100 000 mujeres han revelado un conjunto de genes que ayudan a regular el momento en que una persona entra en la menopausia y, por lo tanto, la duración de su período reproductivo. Algunos de los genes también podrían influir en el riesgo de cáncer.

La edad de la menopausia puede variar ampliamente y se sabe que está influenciada tanto por factores ambientales como genéticos. La esperanza es que estos catálogos genéticos ayuden a los investigadores a desarrollar tratamientos para la infertilidad y crear métodos para predecir cuándo una persona entrará en la menopausia.

Estos estudios se suman a una serie de esfuerzos recientes para identificar genes que contribuyen a la menopausia prematura. Pero la mayoría de esos estudios buscaron variantes genéticas que son comunes en la población, mientras que los nuevos proyectos se centraron en secuencias de ADN que son raras pero que podrían tener un mayor efecto en el envejecimiento ovárico que las secuencias más comunes.

La búsqueda de variantes genéticas raras requiere datos de un grupo grande de personas. Para obtener dichos datos, la genetista **Anna Murray** de la Facultad de Medicina de la Universidad de Exeter, Reino Unido, coautora del artículo de *Nature*, y sus **colegas** se basaron en el Biobanco del Reino Unido, una enorme colección de datos biomédicos que incluye datos de secuencias de ADN, así como información sobre el estilo de vida y la salud de los participantes. Los investigadores se centraron en el ADN codificador de proteínas y encontraron nueve variantes genéticas que están asociadas con la edad de la menopausia. Cinco de los genes no se habían relacionado con el envejecimiento de los ovarios anteriormente.

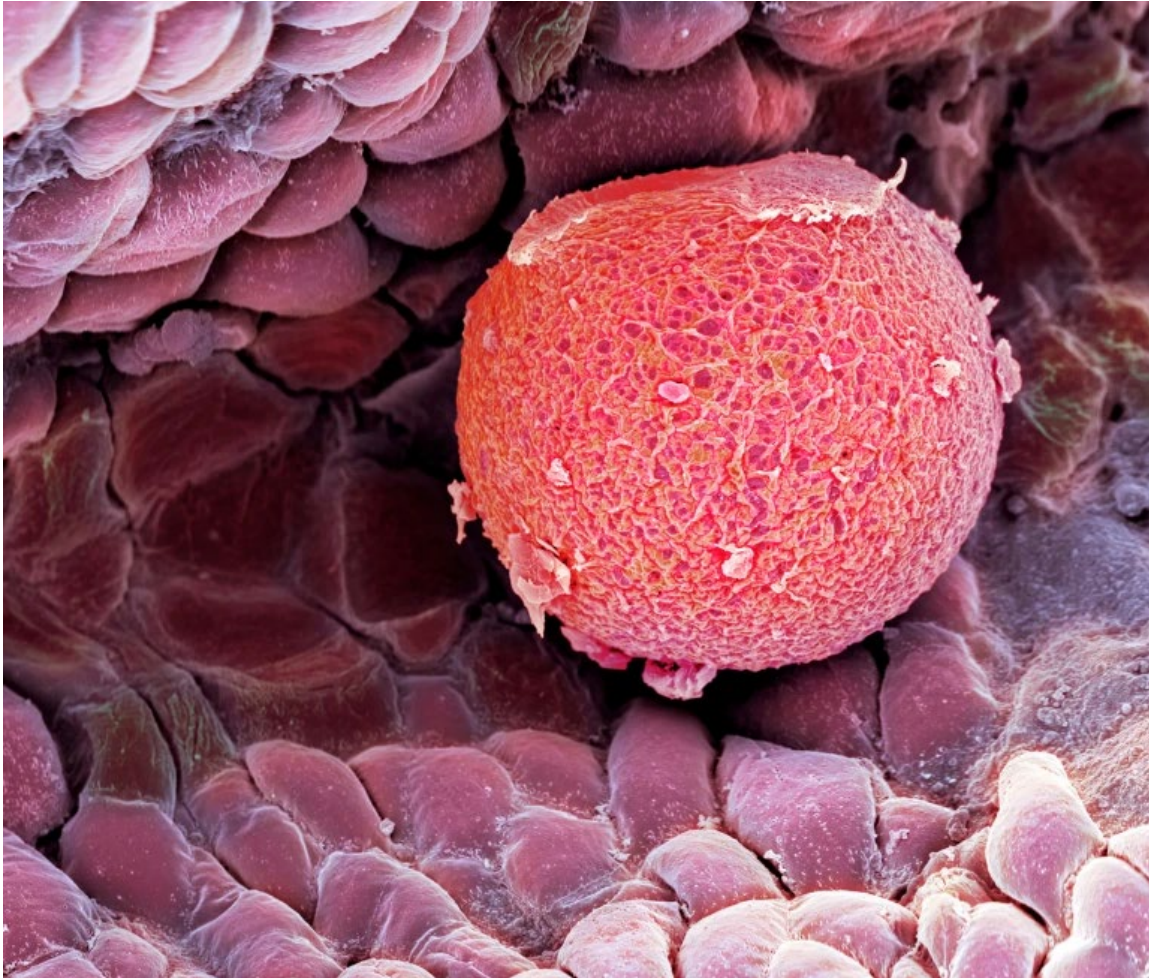
Las mujeres con ciertas variantes en un gen llamado ZNF518A, por ejemplo, tenían más probabilidades de comenzar a menstruar más tarde y de pasar por la menopausia antes que las mujeres que no tenían esas formas del gen. El resultado fue una vida reproductiva que era, en promedio, más de seis años más corta.

Un factor que podría desencadenar esa menopausia temprana es la acumulación de mutaciones del ADN en los óvulos de una persona. Dichas mutaciones pueden desencadenar la reparación del ADN de los óvulos, o pueden hacer que los óvulos se autodestruyan. La respuesta de los óvulos al daño del ADN es clave para determinar el número de óvulos.

Las mutaciones también pueden aumentar el riesgo de cáncer, y las variantes en cuatro de los genes que el equipo descubrió estaban vinculadas no solo a la menopausia temprana, sino también a un mayor riesgo de cáncer. Para estudiar la relación entre la acumulación de mutaciones del ADN y el envejecimiento ovárico, Murray y sus colegas analizaron las secuencias genéticas de más de 8000 "tríos" genéticos, el de una madre, un padre y un hijo. El equipo descubrió que las mujeres que portaban variantes de ADN comunes que investigaciones anteriores habían asociado con una menopausia más temprana tenían más probabilidades de transmitir mutaciones que habían surgido en sus óvulos a su descendencia. El hallazgo respalda la idea de que el daño del ADN está relacionado con el envejecimiento ovárico.

Es importante explorar los posibles vínculos entre la edad de la menopausia y el cáncer, dice **Kári Stefánsson**, genetista y director ejecutivo de la empresa biofarmacéutica deCODE Genetics en Reykjavik y coautor del estudio de *Nature*.

En el estudio de *Nature Genetics*, Stefánsson y sus colegas buscaron variantes genéticas vinculadas a la menopausia precoz, centrándose en variantes que tenían ese efecto solo si estaban presentes en ambas copias del ADN de una mujer. Su búsqueda descubrió un vínculo entre la edad de la menopausia y un gen llamado CCDC201, que se sabe que solo está activo en óvulos inmaduros. Las mujeres con ciertas variantes de ese gen experimentaron la menopausia nueve años antes en promedio. La gran magnitud de ese efecto y la especificidad de la actividad del CCDC201 sugieren que el gen podría resultar un objetivo útil para prevenir o tratar algunos casos de infertilidad. Una intervención de ese tipo tendría que diseñarse con cuidado para evitar aumentar el riesgo de que permitiera que los óvulos transmitieran un exceso de ADN dañado a los niños, pero los óvulos generalmente contribuyen con muchas menos mutaciones que los espermatozoides de todos modos.



Una trompa de Falopio humana contiene un óvulo (rojo; coloreado artificialmente). Una acumulación de mutaciones en el ADN de los óvulos es una posible causa de la menopausia prematura. Crédito: Clouds Hill Imaging Ltd/Science Photo Library

Heidi Ledford. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02905-5>

Stankovic, S. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07931-x> (2024).

Oddsson, A. et al. *Nature Genet.* <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01885-6> (2024).

Trastornos circadianos y riesgo de fragilidad en adultos mayores

La fragilidad se caracteriza por una menor resiliencia a los eventos estresantes. Se asocia con resultados adversos para la salud en el futuro e impide un envejecimiento saludable. El sistema circadiano organiza ritmos de ~24 horas en las funciones corporales en sincronía con el ciclo día-noche, y la regulación circadiana alterada desempeña un papel importante en muchas consecuencias para la salud relacionadas con la edad. **Ruixue Cai y colegas** del Programa de Biodinámica Médica, de la División de Trastornos del Sueño y Circadianos, en el *Brigham and Women's Hospital* de Boston, Massachusetts, y de la Facultad de Salud Pública, en la Universidad del Sudeste de Nanjing, en Jiangsu, China, investigaron las asociaciones prospectivas de las alteraciones circadianas con la aparición de fragilidad en más de 1000 adultos mayores a los que se les había hecho un seguimiento anual durante 16 años. Descubrieron que la disminución de la fuerza del ritmo, la reducción de la estabilidad o el aumento de la variación se asociaban con un mayor riesgo de aparición de fragilidad y una progresión más rápida de la fragilidad con el tiempo. Los ritmos circadianos de reposo-actividad alterados pueden ser un signo temprano o un factor de riesgo de fragilidad en adultos mayores.

Cai, R., Gao, L., Gao, C. et al. *Circadian disturbances and frailty risk in older adults. Nat Commun* 14, 7219 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42727-z>

La Metformina retrasa el envejecimiento en monos

Los resultados de un estudio de tres años de duración muestran que la metformina, un fármaco barato contra la diabetes, retrasa el envejecimiento en los monos machos, especialmente en el cerebro. Los macacos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) que recibieron el fármaco todos los días mostraron un deterioro cerebral asociado a la edad más lento que los que no lo recibieron, así como una mejor cognición y una función hepática preservada. Los resultados plantean la posibilidad de que algún día el medicamento pueda utilizarse para retrasar el envejecimiento en los seres humanos.

En un estudio riguroso de 40 meses, **Yang et al** evaluaron los efectos geroprotectores de la metformina en monos cynomolgus machos adultos, abordando una brecha en la investigación sobre el envejecimiento de los primates. El estudio abarcó un conjunto integral de evaluaciones fisiológicas, de imagen, histológicas y moleculares, que corroboraron la influencia de la metformina en el retraso de los fenotipos relacionados con la edad a nivel del organismo. Específicamente, aprovecharon la transcriptómica pan-tisular, la metilómica del ADN, la proteómica plasmática y la metabolómica para desarrollar relojes innovadores de envejecimiento de monos y los aplicaron para medir los efectos de la metformina en el envejecimiento. Los resultados destacaron una desaceleración significativa de los indicadores de envejecimiento, en particular una regresión de aproximadamente 6 años en el envejecimiento cerebral. La metformina ejerce un efecto neuroprotector sustancial, preservando la estructura cerebral y mejorando la capacidad cognitiva. Los efectos geroprotectores en las neuronas de los primates fueron mediados parcialmente por la activación de Nrf2, un factor de transcripción con capacidades antioxidantes. Esta investigación es pionera en la reducción sistémica de la edad biológica multidimensional en primates a través de la metformina, allanando el camino para el avance de estrategias farmacéuticas contra el envejecimiento humano.

Yang Y et al. *Metformin decelerates aging clock in male monkeys. Cell*, September 12, 2024

Los relojes cerebrales capturan la diversidad y las disparidades en el envejecimiento y la demencia en poblaciones geográficamente diversas

Los relojes cerebrales, que cuantifican las discrepancias entre la edad cerebral y la edad cronológica, son prometedores para comprender la salud y las enfermedades cerebrales. Sin embargo, el impacto de la diversidad (incluida la geográfica, socioeconómica, sociodemográfica, sexo y neurodegeneración) sobre la brecha de edad cerebral es desconocida. **Sebastian Moguilner y colegas** chilenos analizaron conjuntos de datos de 5306 participantes en 15 países (7 países de América Latina y el Caribe (ALC) y 8 países no pertenecientes a ALC). Con base en interacciones de orden superior, desarrollaron una arquitectura de aprendizaje profundo para la diferencia de edad cerebral con imágenes por resonancia magnética funcional (2953) y electroencefalografía (2353). Los conjuntos de datos incluían controles sanos e individuos con deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer y variante conductual de la demencia frontotemporal. Los modelos LAC evidenciaron edades cerebrales más avanzadas asociadas con redes frontoposteriores en comparación con modelos no LAC. La desigualdad socioeconómica estructural, la contaminación y las disparidades en la salud fueron predictores influyentes de mayores brechas en la edad cerebral, especialmente en LAC. Una brecha ascendente en la edad cerebral desde los controles sanos hasta el deterioro cognitivo leve se encontró enfermedad de Alzheimer. En LAC, los autores observaron mayores diferencias en la edad cerebral en las mujeres de los grupos de control y con enfermedad de Alzheimer en comparación con los hombres respectivos. Los resultados no se explicaron por variaciones en la calidad de la señal, la demografía o los métodos de adquisición. Estos hallazgos proporcionan un marco cuantitativo que capta la diversidad del envejecimiento cerebral acelerado.

Moguilner, S., Baez, S., Hernandez, H. et al. Brain clocks capture diversity and disparities in aging and dementia across geographically diverse populations. Nat Med (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03209-x>.



eurospes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 1

Epigenética del Envejecimiento

Ramón Cacabelos

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

Introducción

El envejecimiento es un proceso natural, común a todos los organismos vivos. El proceso de envejecimiento es el resultado de una interacción multifacética de eventos genómicos, epigenómicos y ambientales. Los cambios epigenéticos relacionados con la edad se observan en todas las especies, incluidos los humanos. El epigenoma, que controla la identidad y función celular, no se mantiene con una fidelidad del 100% en las células animales somáticas. Los errores en el mantenimiento del epigenoma conducen a la deriva epigenética, un sello distintivo importante del envejecimiento. Los relojes de metilación del ADN correlacionan la deriva epigenética con el aumento de la edad. Un nuevo reloj de metilación del ADN que puede ralentizarse mediante la restricción calórica (RC) de una manera que se correlaciona con el grado de extensión de la esperanza de vida y la esperanza de vida saludable conferida por la RC, sugiere que la deriva epigenética en sí misma es un determinante de la esperanza de vida de los mamíferos. En los mamíferos, la restricción calórica da como resultado sistemáticamente una mayor esperanza de vida. La deriva epigenética se conserva en todas las especies y la tasa de deriva se correlaciona con la esperanza de vida al comparar ratones, monos rhesus y humanos. Los monos rhesus de 30 años expuestos a una restricción calórica del 30% desde los 7-14 años de edad muestran una atenuación de la deriva de metilación relacionada con la edad en comparación con los controles alimentados *ad libitum*, de modo que su edad de metilación sanguínea parece 7 años más joven que su edad cronológica. Los efectos de la restricción calórica sobre la metilación del ADN son detectables en diferentes tejidos y se correlacionan con la expresión génica. La deriva epigenética es un determinante de la esperanza de vida en los mamíferos, y la restricción calórica puede aumentar la esperanza de vida al atenuar la deriva de metilación relacionada con la edad.

Cambios epigenéticos y envejecimiento

La edad paterna puede influir en los rasgos de comportamiento de la descendencia. Los ratones con descendencia paterna vieja muestran una esperanza de vida reducida y un desarrollo exacerbado de los rasgos de envejecimiento en comparación con los ratones con descendencia paterna joven. Los análisis epigenéticos de todo el genoma de los espermatozoides de machos envejecidos y del tejido de la descendencia paterna vieja identifican promotores metilados de forma diferencial, enriquecidos con genes implicados en la regulación de vías de longevidad conservadas evolutivamente. La inhibición de mTOR en el envejecimiento normal mejora algunos rasgos del envejecimiento que se exacerban en los ratones con progeñe paterna anciana. La hipermetilación de genes asociados con islas CpG promotoras y la hipometilación de genes pobres en CpG, secuencias repetidas, elementos transponibles y secciones intergénicas del genoma ocurren durante el envejecimiento en mamíferos.

Li et al identificaron 67 604 sitios CpG asociados con la edad (86% desmetilados con el aumento de la edad) en sujetos ancianos. En más de 5000 CpG replicados, el 39% estaban metilados con la edad y el 61% desmetilados con la edad, con una alta concentración de CpG metilados con la edad en el primer exón y TSS200 y un patrón dominante de CpG desmetilados con la edad en otras regiones genéticas. Los patrones de distribución diferencial sobre las regiones genéticas para CpG metilados y desmetilados se relacionan con una actividad genética reducida durante el envejecimiento. Las metilaciones dependientes de la edad están especialmente involucradas en actividades de señalización celular, mientras que las desmetilaciones están particularmente vinculadas a funciones de la matriz extracelular, todas implicadas en el proceso de envejecimiento y el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad.

El envejecimiento se asocia con una amplia gama de trastornos humanos, incluidos el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los trastornos neurodegenerativos. El envejecimiento se asocia con cambios epigenéticos, que resultan en alteraciones de la expresión génica y perturbaciones en la arquitectura genómica general y el panorama epigenómico. La posible reversibilidad de estos cambios epigenéticos que ocurren como un sello distintivo del envejecimiento ofrece oportunidades para alterar la trayectoria de las enfermedades relacionadas con la edad.

La identificación de biomarcadores del envejecimiento es un objetivo importante en la gerociencia. La primera generación de biomarcadores epigenéticos del envejecimiento se desarrolló utilizando la edad cronológica como sustituto de la edad biológica. Levine et al desarrollaron un nuevo biomarcador epigenético del envejecimiento (DNAm PhenoAge) que supera las mediciones anteriores con respecto a las predicciones de una variedad de resultados del envejecimiento. Las marcas epigenéticas relacionadas con la edad se asocian con una mayor activación de las vías proinflamatorias y del interferón, y una menor activación de la maquinaria transcripcional/traducciona, la respuesta al daño del ADN y las firmas mitocondriales. Los cambios metabólicos son sellos distintivos del envejecimiento. Factores genéticos, epigenéticos, nutricionales, farmacológicos y ambientales diversos pueden alterar las vías que regulan la longevidad.

Estudios sobre la metilación del ADN en diferentes tejidos identificaron 7850 posiciones metiladas diferencialmente que ganaron y 4287 que perdieron metilación del ADN con la edad. Los cambios de metilación del ADN relacionados con la edad son altamente específicos de cada tejido. La edad de metilación del ADN es un biomarcador preciso de la edad cronológica y predice la longevidad. Lu et al. encontraron variantes genéticas que se asignan a cinco *loci* asociados con la aceleración intrínseca de la edad epigenética (IEAA) y variantes genéticas en tres *loci* asociados con la aceleración extrínseca de la edad epigenética (EEAA). Las variantes asociadas con una mayor longitud de telómero leucocitario (LTL) en el gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) paradójicamente confieren una IEAA más alta. La expresión de hTERT en fibroblastos humanos primarios genera un aumento lineal en la edad de metilación del ADN con el doble del número de células en la población. La hTERT desempeña un papel fundamental en la regulación del reloj epigenético, además de su función de compensación del acortamiento de los telómeros dependiente de la replicación celular.

Se han descrito variaciones relacionadas con la edad en la expresión de genes y microARNs y en la metilación del ADN. Zhao et al estudiaron alteraciones en los transcriptomas, microARNomas y metilomas del ADN en las mismas células CD4+T de individuos recién nacidos (NB), de mediana edad (MA) y de larga vida (LL) para dilucidar los cambios moleculares y sus interacciones. Un total de 659 genes mostraron cambios de expresión en individuos NB, MA y LL, en los que se identificaron cuatro módulos de coexpresión relacionados con la edad con tres redes centrales de genes coexpresados y ARN no codificantes. Los autores también identificaron 9835 regiones metiladas diferencialmente (DMR), incluidas 7015 DMR hipermetiladas y 2820 DMR hipometiladas en el NB en comparación con el MA, y 12 362 DMR, incluidas 4809 DMR hipermetiladas y 7553 DMR hipometiladas en el MA en comparación con LL. La regulación de la transcripción dependiente de la metilación del ADN está involucrada en el desarrollo y las funciones de las células T durante el envejecimiento.

La proteína 2 de unión a metil-CpG (MeCP2) y la sirtuina 1 (SIRT1) son dos factores epigenéticos importantes que intervienen en el envejecimiento. La expresión de MeCP2 aumenta y la expresión de SIRT1 disminuye en las células progenitoras endoteliales (EPC) senescentes. MeCP2 reduce la angiogénesis de las EPC senescentes, promueve la apoptosis y causa disfunción de las EPC senescentes a través de la hipermetilación del promotor SIRT1 y la modificación de las histonas.

La deposición de la variante de histona independiente de la replicación H3.3 en la cromatina es esencial para muchos procesos biológicos, incluidos el desarrollo y la reproducción. A diferencia de las isoformas H3.1/2 dependientes de la replicación, H3.3 se expresa a lo largo del ciclo celular y se enriquece en las células posmitóticas con la edad. La acumulación de H3.3 se asocia con cambios

profundos en los niveles globales de modificaciones de metilo de H3 tanto individuales como combinatorias. Un subconjunto de estas modificaciones exhibe abundancias relativas distintas en las variantes H3 y permanece enriquecido de manera estable en H3.3 a lo largo de la vida, lo que sugiere una relación causal entre el reemplazo de la variante H3 y los cambios dependientes de la edad en la metilación H3. Las proteoformas H3 varían a lo largo de la vida en los mamíferos y el reemplazo de la variante H3 modula el panorama de metilación H3 con la edad.

Las modificaciones postraduccionales de las proteínas histonas y los intercambios de variantes de la cromatina a partir de histonas son fundamentales para la regulación de casi todos los procesos biológicos basados en ADN. El envejecimiento se asocia con una mayor heterogeneidad entre individuos y una elevada variabilidad de célula a célula en las modificaciones de la cromatina. Las alteraciones de la cromatina relacionadas con el envejecimiento son impulsadas predominantemente por influencias no hereditarias.

La fosforilación de la serina 28 de la histona H3 (H3S28) y la desrepresión de la regulación génica mediada por el complejo represor polycomb (PRC) están vinculadas a condiciones de estrés en células mitóticas y postmitóticas. La expresión ectópica de H3S28A constitutivamente activada impide la unión de PRC2 a H3S28, imitando así la fosforilación de H3S28. Los mutantes H3S28A muestran una mayor longevidad, una mayor resistencia a la inanición y al estrés oxidativo inducido por paraquat, y una mayor eficacia de la producción de ATP con una menor actividad de la cadena de transporte de electrones, lo que sugiere que la fosforilación de H3S28 influye en la longevidad, la resistencia al estrés y la función cardíaca y mitocondrial.

La inestabilidad genómica en el *locus* del ADN ribosómico (ADNr) de la levadura en ciernes aumenta durante el envejecimiento, posiblemente debido a la menor cohesión causada por la disminución de las subunidades de cohesión, lo que promueve una mayor inestabilidad cromosómica global. La cohesión se pierde durante el envejecimiento en otras ubicaciones cromosómicas además del ADNr, incluidos los centrómeros. La inestabilidad genómica en las células viejas se ve exacerbada por un defecto en la reparación de la rotura de doble cadena (DSB) del ADN asociado con cambios en la expresión de Rad51 o Mre11. La mayor inestabilidad del ADNr y la menor capacidad de reparación de DSB de las células viejas contribuyen a la acumulación progresiva de roturas cromosómicas globales del ADN que limitan la esperanza de vida.

Se desconoce el mecanismo que causa la inestabilidad genómica en las células envejecidas que no se dividen. Los estudios en levaduras mutantes sugieren la existencia de, al menos, 2 tipos de roturas de doble cadena del ADN endógeno independientes de la replicación (RIND-EDSB) con funciones opuestas. El primer tipo, conocido como RIND-EDSB fisiológico, es ubicuo en la fase G0 de las células de levadura y humanas en ciertas ubicaciones genómicas y puede actuar como marcadores epigenéticos. Se encuentran niveles bajos de RIND-EDSB en mutantes que carecen de proteínas condensadoras de cromatina, como las proteínas HMGB y Sir2. El segundo tipo se conoce como RIND-EDSB patológico. Se encontraron niveles altos de RIND-EDSB patológico en mutantes de reparación de DSB. En condiciones normales, el exceso de RIND-EDSB puede repararse como lesiones del ADN. En la levadura, el envejecimiento cronológico reduce los RIND-EDSB fisiológicos y la viabilidad celular. Los RIND-EDSB fisiológicos desempeñan un papel epigenético en la prevención de los RIND-EDSB patológicos, un tipo de daño del ADN, y la reducción de los RIND-EDSB fisiológicos es un mecanismo de inestabilidad genómica en las células que envejecen cronológicamente.

El anclaje de la heterocromatina a la envoltura nuclear parece ser un proceso importante que garantiza la organización espacial de la estructura de la cromatina y la función del genoma en los núcleos eucariotas. Las proteínas de la membrana nuclear interna (MNI) que median estas interacciones son capaces de reconocer los dominios de heterocromatina asociados a la lámina (LAD) y unirse simultáneamente a la lámina A/C o a la lámina B1. El receptor de la lámina B (LBR) se une a la lámina B1 y une la heterocromatina a la MNI en células embrionarias e indiferenciadas. La

heterocromatina en las células cancerosas está unida a la MNI por el LBR, que se regula a la baja junto con la lámina B1 al inicio de la transición celular a la senescencia. La regulación a la baja de estas proteínas en las células senescentes conduce al desprendimiento de secuencias repetitivas centroméricas de la MNI, su reubicación en el nucleoplasma y la distensión. La pérdida de la estructura constitutiva de la heterocromatina que contiene LAD da lugar a cambios en la arquitectura de la cromatina y la función del genoma y puede ser la razón de la pérdida permanente de la proliferación celular en la senescencia.

La metilación de histonas es crucial para la regulación de la expresión génica durante el envejecimiento. Se ha informado de que la disminución de la trimetilación de Lys 36 en la histona H3 (H3K36me3) en gusanos y levaduras acorta la esperanza de vida. SET-18 es una dimetiltransferasa de la histona H3K36 cuya eliminación extiende la esperanza de vida, aumentando la resistencia al estrés oxidativo, dependiente de la actividad de daf-16 en la vía insulina/IGF. En los mutantes *set-18*, la transcripción de la isoforma a daf-16 (*daf-16a*) está regulada positivamente. La expresión muscular específica de SET-18 aumenta en gusanos viejos, atribuible a la elevación de H3K36me2 global y la inhibición de la expresión de *daf-16a*, con el consiguiente acortamiento de la longevidad.

Las alteraciones dependientes de la edad en las marcas epigenéticas pueden resultar en el declive de la función inmune y esto podría contribuir a la mayor incidencia de enfermedades en personas mayores. El envejecimiento del sistema inmunológico en humanos y animales se caracteriza por un declive en las respuestas inmunes adaptativas e innatas. El envejecimiento también se asocia con un estado de inflamación crónica ("inflamación") y una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes. Los cambios epigenéticos en células que no se dividen y en división, incluidas las células inmunes, debido a factores ambientales contribuyen a la inflamación y la autoinmunidad que caracterizan tanto el estado como las enfermedades del envejecimiento. Las células senescentes pueden adquirir el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SA) (SASP), caracterizado por la secreción de factores proinflamatorios que alimentan la inflamación. La senescencia celular también se acompaña de una profunda remodelación de la expresión de microARN y de la modulación de la actividad mitocondrial, ambos reguladores maestros del SASP. Los SA-miARN pueden translocarse a las mitocondrias (SA-mitomiRs) (*let-7b*, *miR-1*, *miR-130a-3p*, *miR-133a*, *miR-146a-5p*, *miR-181c-5p* y *miR-378-5p*) y pueden afectar el estado energético, oxidativo e inflamatorio de las células senescentes.

Los cambios celulares, bioquímicos y moleculares relacionados con la edad en el hipocampo conducen a deterioros cognitivos y a una mayor vulnerabilidad a los TND que varían entre los sexos. Si bien las cantidades totales de metilación genómica no cambian con el envejecimiento, los sitios específicos en contextos CG y no CG (CH) muestran aumentos o disminuciones relacionados con la edad en la metilación que son sexualmente divergentes. La metilación diferencial con la edad, tanto para los sitios CG como CH, está enriquecida en las regiones intergénicas e intrónicas y subrepresentada en los promotores, las islas CG y las regiones potenciadoras específicas en ambos sexos, lo que sugiere que ciertos elementos genómicos son especialmente lábiles con el envejecimiento, incluso si los *loci* genómicos exactos alterados son predominantemente específicos del sexo. También se observan diferencias sexuales a lo largo de la vida en la metilación autosómica en los sitios CG y CH. El sexo es un factor central previamente no apreciado de los cambios epigenómicos del hipocampo con el envejecimiento.

Las sirtuinas son histonas desacetilasas y silenciadores de genes en levaduras con actividades multifacéticas. Las sirtuinas están asociadas con los efectos beneficiosos y promotores de la longevidad de la restricción calórica en muchas especies. Las sirtuinas pueden regular muchas funciones metabólicas, incluida la reparación del ADN, la estabilidad del genoma, la respuesta inflamatoria, la apoptosis, el ciclo celular y las funciones mitocondriales. Las sirtuinas cooperan con muchos factores de transcripción, incluidos PGC-1 α , NF κ B, p53 y FoxO. Los fallos en las funciones de las sirtuinas pueden conducir a diferentes tipos de patologías humanas. En levaduras, la inestabilidad genómica en las secuencias repetidas de ADN es una causa subyacente del envejecimiento celular y es suprimida por

el factor silenciador de la cromatina Sir2; y en humanos, la inestabilidad del ADNr se observa en cánceres y síndromes de envejecimiento prematuro. La sirtuina 7 (SIRT7), un homólogo de Sir2 en mamíferos, protege contra la inestabilidad del ADNr y la senescencia en células humanas primarias. La SIRT7 es necesaria para la asociación de SNF2H (Smarca5, regulador dependiente de la actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF, subfamilia A, miembro 5), un componente del complejo de silenciamiento de la heterocromatina nucleolar NoRC, con secuencias de ADNr. El silenciamiento defectuoso de la heterocromatina-ADNr en células deficientes en SIRT7 desencadena la inestabilidad del ADNr, con la escisión y pérdida de copias del gen del ADNr, lo que induce senescencia aguda.

El aumento de la expresión de sirtuinas reduce el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, mientras que su papel en la regulación de la longevidad no está firmemente establecido. Los estudios sobre la expresión de siete genes SIRT y de miR-9, miR-34a, miR-132 y miR-199a-5p que interactúan con el ARNm de SIRT1 en PBMC de individuos jóvenes, mayores y longevos revelaron que la edad avanzada se asocia con una menor expresión de la mayoría de los genes SIRT. La edad avanzada también se asocia con una mayor expresión de miR-34a y miR-9. miR-9 interactúa con el 3'UTR del ARNm de SIRT1. Los niveles de ARNm de SIRT1 se correlacionan negativamente con la expresión de miR-34a. La disminución relacionada con la edad de la expresión de SIRT1 en PBMC podría ser resultado, en parte, de la sobreexpresión de miR-34a y miR-9. En individuos longevos, la regulación negativa de SIRT1 coexiste con la regulación positiva de miR-34a y miR-9 que interactúan con el ARNm de SIRT1, lo que indica el papel de la deriva epigenética en la desregulación dependiente de la edad de la expresión de SIRT1.

Los retroelementos endógenos que actúan como parásitos intragenómicos y elementos reguladores pueden causar inestabilidad genómica que puede contrarrestarse mediante mecanismos epigenéticos. Los retroelementos endógenos y otros elementos transponibles están sujetos a alteraciones epigenéticas durante el envejecimiento.

El cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento. Los promotores de genes que se hipermetilan en el envejecimiento y el cáncer comparten una firma de cromatina común en las células madre embrionarias. La hipometilación global del ADN es común a ambos procesos. Pérez et al identificaron 98 857 sitios CpG metilados de forma diferencial en el envejecimiento y 286 746 en el cáncer. Los cambios de hiper e hipometilación en ambos procesos tenían una distribución genómica similar en los tejidos y mostraban alteraciones independientes del tejido, con una firma de cromatina bivalente similar. Las secuencias de ADN hipometiladas se encontraron en contextos de cromatina muy diferentes, especialmente en regiones genómicas marcadas con la modificación postraduccional activadora de histona H3K4me1 en el envejecimiento, mientras que, en el cáncer, la pérdida de metilación del ADN se asoció principalmente con la marca represiva H3K9me3.

La expresión de los factores de transcripción OCT4, SOX2, KLF4 y cMYC (OSKM) reprograma las células somáticas para convertirlas en células madre pluripotentes inducidas (iPSC). Se han identificado nuevos mediadores de la senescencia inducida por OSKM, como CDKN1A. La inhibición de mTOR atenúa la inducción de inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK), incluidos p16INK4a, p21CIP1 y p15INK4b, lo que previene la senescencia inducida por OSKM y el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que a su vez favorece la reprogramación.

En *C. elegans*, el factor de transcripción skinhead-1 (SKN-1), el ortólogo del factor 2 relacionado con NF-E2 humano (Nrf-2), desempeña papeles importantes en la defensa contra el estrés oxidativo y los procesos de envejecimiento. La actividad de SKN-1 está regulada por fosforilación. SKN-1 también es O-GlcNAciloado en Ser470 y Thr493 por la O-GlcNAc transferasa OGT-1. Al generar las mutaciones dobles de Ser470/Thr493 en los gusanos de tipo salvaje y *skn-1(zu67)*, respectivamente, Li et al descubrieron que la interrupción de la modificación de O-GlcNAc en SKN-1 reprimía la acumulación de SKN-1 en los núcleos intestinales y reducía las actividades de SKN-1 en la modulación de la longevidad y la resistencia al estrés oxidativo. Bajo estrés oxidativo, SKN-1 estaba altamente O-

GlcNAcilo, lo que resultó en la disminución de la fosforilación mediada por GSK-3 en Ser483 adyacente a los residuos O-GlcNAcilo (Ser470 y Thr493). La O-GlcNAcilo de SKN-1 es crucial para regular la longevidad y la resistencia al estrés oxidativo a través de la comunicación cruzada con su fosforilación en *C. elegans*.

La lipólisis inducida por catecolaminas, el primer paso en la generación de sustratos energéticos por hidrólisis de triglicéridos, disminuye con la edad. El defecto en la movilización de ácidos grasos libres en los ancianos se acompaña de un aumento de la adiposidad visceral, una menor capacidad de ejercicio, la incapacidad de mantener la temperatura corporal central durante el estrés por frío y una menor capacidad para sobrevivir a la inanición. Los macrófagos del tejido adiposo regulan la reducción relacionada con la edad en la lipólisis de los adipocitos en ratones al reducir la biodisponibilidad de la noradrenalina. El envejecimiento regula al alza los genes que controlan la degradación de las catecolaminas de una manera dependiente del inflamasoma NLRP3. La eliminación de NLRP3 en el envejecimiento restableció la lipólisis inducida por catecolaminas al regular a la baja el factor de diferenciación de crecimiento-3 (GDF3) y la monoaminoxidasa A (MAOA) que se sabe que degrada la noradrenalina. La eliminación de GDF3 en los macrófagos activados por el inflamasoma mejora la lipólisis al disminuir los niveles de MAOA y caspasa-1. La inhibición de la MAOA revierte la reducción relacionada con la edad en la concentración de noradrenalina en el tejido adiposo y restaura la lipólisis con mayores niveles de las enzimas lipolíticas clave, la lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL) y la lipasa sensible a las hormonas.

La **vitamina D** puede actuar para controlar la tasa de envejecimiento. La autofagia, la disfunción mitocondrial, la inflamación, el estrés oxidativo, los cambios epigenéticos, los trastornos del ADN y las alteraciones en la señalización de Ca^{2+} y especies reactivas de oxígeno (ROS) son procesos que deben ser regulados por la vitamina D. La actividad de estos procesos se verá potenciada en individuos con deficiencia de vitamina D.

La senescencia celular es un mecanismo *in vivo* importante que impide la propagación de células dañadas. La proteína **Polycomb CBX7** regula la ITGB3 (integrina beta 3 o $\beta 3$). La expresión de $\beta 3$ acelera el inicio de la senescencia en fibroblastos primarios humanos al activar la vía del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) de manera autónoma y no autónoma de la célula. Los niveles de $\beta 3$ aumentan dinámicamente durante la senescencia inducida por oncogenes (OIS) a través de la regulación de Polycomb CBX7, y la regulación negativa de los niveles de $\beta 3$ anula la OIS y la senescencia inducida por terapia (TIS), independientemente de su actividad de unión al ligando. Cilengitide, un antagonista de $\alpha v\beta 3$, bloquea el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) sin afectar la proliferación. La subunidad $\beta 3$ de la integrina es un marcador y regulador de la senescencia.

En los mamíferos, la **vía IGF-1** afecta el fenotipo del envejecimiento. La expresión de IGF-1R, FOXO1 y FOXO3a en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) cambia con la edad. La expresión media de IGF-1R disminuye con la edad, al igual que la expresión de FOXO1, mientras que la expresión de FOXO3a permanece estable. También hay un aumento asociado con la edad de la expresión media de miR-96, miR-145 y miR-9, una disminución de la expresión de miR-99a y ningún cambio en la expresión de miR-132 y miR-182. miR-96 y miR-182 interactúan con el ARNm de IGF-1R humano, y miR-145 y miR-132 interactúan con el ARNm de FOXO1 humano. La mayor expresión de miR-96 y miR-145 asociada a la edad podría contribuir a la menor expresión de IGF-1R, mientras que la mayor expresión de miR-96, miR-145 y miR-9 podría contribuir a la menor expresión de FOXO1 en células mononucleares de sangre periférica de humanos envejecidos.

Hedman et al estudiaron el papel de la variación epigenética en los niveles de marcadores de estrés oxidativo y el desarrollo posterior de trastornos cardiovasculares y diabetes, analizando la metilación del ADN de todo el genoma en sangre, diez marcadores de estrés oxidativo (glutatión total [TGS], glutatión reducido [GSH], glutatión oxidado [GSSG], relación GSSG a GSH, homocisteína [HCY], lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL), anticuerpos contra oxLDL [OLAB], dienos conjugados

[CD], dienos conjugados basales [BCD]-LDL y capacidad antioxidante total [TAOC]) y enfermedad incidente. Los autores encontraron 66 sitios de citosina-guanina (CpG) asociados con uno o más marcadores de estrés oxidativo. Estos sitios se enriquecieron en regiones reguladoras del genoma. Los genes anotados en sitios CpG mostraron enriquecimiento en grupos de anotación relacionados con el metabolismo de fósforo y proteínas con dominios de pleckstrina. La variación de metilación en CpG en el 3'-UTR de HIST1H4D (cg08170869; grupo de histonas 1, H4d) y en el cuerpo de DVL1 (cg03465880; dishevelled-1) se asoció con eventos diabéticos incidentales durante 10 años de seguimiento, lo que indica un papel de la regulación epigenética en los procesos de estrés oxidativo que conducen al desarrollo o progresión de la diabetes. El análisis de QTL de metilación (meQTL) mostró asociaciones significativas con variantes de secuencia genética en cis en 28 (42%) de los sitios asociados al fenotipo de estrés oxidativo. La integración de los cis-meQTL con las asociaciones genotipo-fenotipo indicó que los efectos genéticos sobre el fenotipo de estrés oxidativo en un *locus* (cg07547695; BCL2L11) pueden estar mediados por la metilación del ADN.

En ratones de tipo salvaje alimentados con una dieta *ad libitum* sin suplementos, la hipometilación asociada a la edad se enriquece en superpotenciadores en genes altamente expresados críticos para la función hepática. Los genes que albergan potenciadores hipometilados se enriquecen con genes que cambian de expresión con la edad. La hipermetilación se enriquece en islas CpG marcadas con modificaciones de histonas activadoras y represoras bivalentes que se asemejan a la hipermetilación en el cáncer de hígado. Los cambios de metilación asociados a la edad se suprimen en ratones enanos de Ames y con restricción calórica y de manera más selectiva y menos específica en ratones tratados con rapamicina. Los eventos de hipo e hipermetilación asociados a la edad ocurren en características reguladoras distintas del genoma. Distintas intervenciones que promueven la longevidad, específicamente las intervenciones genéticas, dietéticas y farmacológicas, suprimen algunos cambios de metilación asociados con la edad, lo que es coherente con la idea de que estas intervenciones ejercen sus efectos beneficiosos, en parte, mediante la modulación del epigenoma.

El restablecimiento o la reparación del epigenoma de las células envejecidas en animales intactos puede rejuvenecer las células y quizás el organismo entero. Las células adultas diferenciadas pueden ser rejuvenecidas y reprogramadas para crear células madre pluripotentes y animales clonados viables. Tal reprogramación podría ser capaz de restablecer por completo el epigenoma. Un método preliminar para reprogramar parcialmente células adultas en ratones maduros con síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) mediante la inducción transitoria de los factores Yamanaka OSKM (Oct4/Sox2/Klf4/c-Myc) parece mejorar los fenotipos similares al envejecimiento en ratones HGPS, promoviendo la capacidad regenerativa juvenil en individuos de tipo salvaje de mediana edad expuestos a toxinas específicas de células beta y células musculares.

La reprogramación parcial mediante la expresión cíclica a corto plazo de Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc (OSKM) mejora las características celulares y fisiológicas del envejecimiento y prolonga la vida útil en un modelo de ratón de envejecimiento prematuro.

Recientemente se ha documentado la **programación transgeneracional** de la longevidad después de **manipulaciones dietéticas** en la vida temprana. La manipulación dietética posterior a la eclosión (PDM) con una dieta baja en proteínas (LP) regula positivamente el nivel de proteína de E(z), una metiltransferasa específica de H3K27, lo que conduce a niveles más altos de trimetilación de H3K27 (H3K27me3). Este cambio mediado por PDM en H3K27me3 se corresponde con una longevidad acortada de las moscas F0, así como de su descendencia F2. La supresión específica de E(z) mediada por RNAi posterior a la eclosión o la inhibición farmacológica de su función enzimática con EPZ-6438 en los progenitores F0 mejora la longevidad al tiempo que reduce la H3K27me3 a lo largo de las generaciones. La adición de EPZ-6438 a la dieta LP alivia por completo el efecto reductor de la longevidad del PDM LP, lo que respalda el aumento del nivel de H3K27me3 dependiente de E(z) como la causa principal y el período temprano de vida inmediato como el momento crítico para programar la longevidad a través de la regulación epigenética. La H3K27me3 mediada por E(z) es un mecanismo

epigenético que subyace a la programación nutricional de la longevidad y respalda el uso de EPZ-6438 para prolongar la vida útil.

Envejecimiento Cerebral

La expresión génica en el cerebro que envejece depende de las señales de transcripción generadas por la fisiología senescente, que interactúan con los programas genéticos y epigenéticos. Los factores ambientales influyen en los mecanismos epigenéticos, de modo que un vínculo epigenético-ambiental puede contribuir a la acumulación de daño celular, la susceptibilidad o resiliencia a los factores estresantes y la variabilidad en la trayectoria del deterioro cognitivo relacionado con la edad. Durante el envejecimiento, se observa hipermetilación en genes vinculados con la función sináptica y la actividad de la GTPasa. El deterioro de la función cognitiva relacionado con la edad se asocia con la hipermetilación de genes vinculados con la densidad postsináptica, las dendritas, la terminal axonal y los canales de Ca^{2+} .

La neurogénesis adulta disminuye con el envejecimiento debido al agotamiento y deterioro funcional de las células madre/progenitoras neuronales (NSPC). Los perfiles transcripcionales y epigenómicos de las NSPC derivadas de la zona subventricular (SVZ) permanecen prácticamente inalterados en las células envejecidas. Existen cambios dependientes de la edad en varios cientos de genes y elementos reguladores con supuestos reguladores del deterioro neurogénico. El gen homeobox *Dbx2* está sobreexpresado y su región promotora altera los niveles de metilación de histonas y ADN en las células madre neurales envejecidas. La expresión elevada de *Dbx2* en las células madre neurales obtenidas de células madre adultas jóvenes promueve fenotipos relacionados con la edad. La disminución de *Dbx2* en las células madre neurales envejecidas provoca cambios en la expresión génica inversa.

La reparación por escisión de bases (BER) puede volverse menos efectiva con el envejecimiento, lo que resulta en la acumulación de lesiones en el ADN, inestabilidad del genoma y expresión génica alterada que contribuyen a las enfermedades degenerativas relacionadas con la edad. Los mecanismos epigenéticos están involucrados en la mediación de la disminución relacionada con la edad en la BER en el cerebro. La metilación de *Ogg1* aumenta el envejecimiento, correlacionándose inversamente con la expresión de *Ogg1*. La expresión reducida de *Ogg1* se correlaciona con una expresión mejorada de la proteína de unión a metil-CpG 2 y la enzima de translocación ten-once 2. También se observa una correlación inversa entre la metilación de *Neil1* en el sitio CpG 2 y la expresión. La actividad de BER se reduce y se asocia con mayores niveles de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina. La expresión de *Ogg1* y *Neil1* puede regularse epigenéticamente, mediando los efectos del envejecimiento en la reparación del ADN en el cerebro.

Chouliaras et al investigaron el vínculo entre la metilación periférica del ADN, el deterioro cognitivo y el envejecimiento cerebral. Ocho regiones metiladas de forma diferencial se asociaron con el deterioro cognitivo. El envejecimiento acelerado basado en el reloj epigenético de Hannum se asoció con la difusividad media y la anisotropía fraccional global. También se identificaron módulos de *loci* co-metilados asociados con hiperintensidades de la sustancia blanca. Estos módulos de co-metilación se enriquecieron entre las vías relevantes para el procesamiento de β -amiloide y la señalización glutamatérgica.

La inflamación crónica de bajo grado durante el envejecimiento se asocia con deterioro cognitivo y neurodegeneración. Se ha descubierto que los niveles periféricos del ligando 10 de la quimiocina del motivo C-X-C (CXCL10) son más altos en los adultos mayores que en los jóvenes y están asociados negativamente con el rendimiento de la memoria de trabajo. Esto se correlaciona con una reducción relacionada con la edad en la metilación del ADN sanguíneo en CpG específicos dentro del promotor del gen CXCL10. Un polimorfismo (rs56061981) que altera la metilación en uno de estos sitios CpG se asocia con el rendimiento de la memoria de trabajo.

La exposición prenatal a la desnutrición altera la estructura cerebral y disminuye la función cognitiva durante la edad adulta. La exposición a la hambruna en la gestación temprana se asocia con puntuaciones BrainAGE indicativas de un cerebro de apariencia más vieja en los varones.

La **autofagia** es un proceso catabólico ubicuo que causa la degradación masiva celular de los componentes citoplasmáticos y generalmente se asocia con efectos positivos en la salud y la longevidad. La inactivación de la autofagia se ha relacionado con efectos perjudiciales en las células y los tejidos. La **teoría de la pleiotropía antagónica** postula que algunos genes que promueven la aptitud física durante la juventud son perjudiciales durante el envejecimiento. Sobre esta base, Wilhelm et al estudiaron los genes que median la longevidad posreproductiva utilizando un análisis de ARNi e identificaron 30 nuevos reguladores de la longevidad posreproductiva, incluido el pha-4. La inactivación de los genes que gobiernan las primeras etapas de la autofagia hasta la etapa de nucleación de vesículas, como bec-1, extiende fuertemente tanto la expectativa de vida como la expectativa de salud. Las mejoras en la salud y la longevidad están mediadas por neuronas, lo que resulta en una reducción de la neurodegeneración y la sarcopenia.

El **ejercicio aeróbico** aumenta la expresión de BDNF en el hipocampo y mejora la función cognitiva al inducir cambios epigenéticos.

Síndromes Progeroides

El **síndrome de Werner (WS)** es causado por una mutación homocigótica o heterocigótica compuesta en el gen RECQL2, que codifica un homólogo de la helicasa de ADN RecQ de *E. coli*, en el cromosoma 8p12. El WS es un trastorno progeroide caracterizado por fenotipos prematuros relacionados con la edad. Las mutaciones autosómicas recesivas en el gen WRN son responsables del síndrome de Werner. El perfil de metilación del ADN de todo el genoma en la sangre completa de pacientes con síndrome de Werner mostró hipermetilación en la biosíntesis de glucoesfingolípidos, la señalización de FoxO y las vías de señalización de insulina, e hipometilación en la señalización de PI3K-Akt y las vías de adhesión focal. Las regiones metiladas diferencialmente identificaron a CERS1 y CERS3, dos miembros de la familia de la ceramida sintasa, y los genes ITGA9 y ADAM12 (metilación alterada en la esclerosis sistémica) y el gen PRDM8 (metilación afectada en la disqueratosis congénita y el síndrome de Down).

El **síndrome de Williams** se asocia con una mayor aceleración de la edad epigenética extrínseca y una aceleración de la edad epigenética intrínseca, la última de las cuales es independiente de los cambios relacionados con la edad en la composición de las células sanguíneas periféricas. El síndrome de Williams se asocia con un aumento en la edad de metilación del ADN y con una reducción de las células T CD8+ vírgenes.

El **síndrome de Cockayne A (CSA)** es causado por una mutación homocigótica o heterocigótica compuesta en el gen que codifica la proteína de complementación cruzada de reparación por escisión del grupo 8 (ERCC8) en el cromosoma 5q11. El síndrome de Cockayne es un trastorno genéticamente heterogéneo, y ciertos tipos muestran cierta superposición con ciertas formas de xeroderma pigmentosum (XP), otro trastorno causado por una reparación defectuosa del ADN.

El **síndrome de Cockayne B (CSB)** es causado por una mutación en el gen ERCC6 en el cromosoma 10q11; XPG/CS es causado por una mutación en el gen ERCC5 en el cromosoma 13q33; XPB/CS es causado por una mutación en el gen ERCC3 en el cromosoma 2q21; y XPF/CS es causado por una mutación en el gen ERCC4 en el cromosoma 16p13.

El retraso en el crecimiento y la neurodegeneración son características del envejecimiento prematuro en el síndrome de Cockayne. Las proteínas del síndrome de Cockayne participan en el paso clave de la biogénesis ribosómica, la transcripción de la ARN polimerasa I. Un mecanismo que se origina a partir de una transcripción alterada de la ARN polimerasa I afecta la fidelidad de la traducción de los

ribosomas y, en consecuencia, produce proteínas mal plegadas. En las células de pacientes con **síndrome de Guillain-Barré**, las proteínas mal plegadas se oxidan por la elevada concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS) y provocan una respuesta de proteína desplegada que reprime la transcripción de la ARN polimerasa I. Este mecanismo patogénico se puede alterar mediante la adición de chaperonas farmacológicas, lo que sugiere una estrategia de tratamiento para el síndrome de Guillain-Barré.

La 5-hidroximetilcitosina y la 5-formilcitosina son modificaciones estables de bases de ADN generadas a partir de la 5-metilcitosina por la familia de proteínas de translocación ten-eleven que funcionan como marcadores epigenéticos. El 5-hidroximetiluracilo también puede generarse a partir de la timina por las enzimas de translocación ten-eleven. Estos cambios epigenéticos se acumulan en las células senescentes. Las modificaciones de citosina disminuyen en las células senescentes en comparación con las células quiescentes o proliferantes, mientras que la 5-(hidroximetil)-2'-desoxiuridina aumenta. Tanto la 5-(hidroximetil)-2'-desoxiuridina como la 5-(hidroximetil)-2'-desoxicitidina están aumentadas en los tejidos hepáticos de ratones de tipo salvaje envejecidos. Los hígados de ratones deficientes en *Ercc1* con senescencia prematura y envejecimiento tienen un nivel reducido de 5-(hidroximetil)-2'-desoxicitidina y 5-formil-2'-desoxicitidina en comparación con los controles de tipo salvaje de la misma edad.

Tanto el síndrome de **progeria de Hutchinson-Gilford** (HGPS) de inicio infantil clásico como el de inicio en la niñez tardía son causados por una mutación heterocigótica *de novo* en el gen de la lámina A (LMNA) en el cromosoma 1q22. El HGPS es un trastorno de envejecimiento prematuro segmentario causado por la acumulación de la forma trunca de la lámina A conocida como **progerina** dentro de la lámina nuclear. Las características celulares del HGPS incluyen la formación de ampollas nucleares, la pérdida de heterocromatina periférica, la herencia epigenética defectuosa, la expresión génica alterada y la senescencia. Chen et al generaron una biblioteca de líneas de iPSC a partir de fibroblastos de pacientes con HGPS y controles, incluido un trío familiar. Las iPSC derivadas de pacientes con HGPS son casi indistinguibles de los controles en términos de pluripotencia, integridad de la membrana nuclear, así como perfiles transcripcionales y epigenéticos, y pueden diferenciarse en linajes celulares afectados que recapitulan la progresión de la enfermedad, a pesar de las aberraciones nucleares, la expresión génica alterada y el paisaje epigenético inherentes a los fibroblastos del donante. La reprogramación de iPSC puede restablecer el paisaje epigenético a un estado pluripotente revitalizado frente a defectos epigenéticos generalizados.

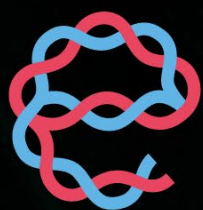
La expresión de la Lamina A mutante (progerina) en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford conduce a alteraciones en la arquitectura del genoma, la morfología nuclear, los estados epigenéticos y fenotipos alterados en todas las células del linaje mesenquimal. Los fibroblastos de progeria tienen firmas transcripcionales anormales, centradas en varios ejes funcionales: mantenimiento del ADN y epigenética, desarrollo y homeostasis ósea, maduración y desarrollo de los vasos sanguíneos, deposición de grasa y gestión de lípidos, y procesos relacionados con el crecimiento muscular. La estratificación de los pacientes por edad reveló una expresión desregulada de genes relacionados con la osificación endocondral y el compromiso condrogénico en niños de 4 a 7 años.

Existe una asociación entre los defectos mitóticos y el proceso de envejecimiento en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, causada por la acumulación de progerina. BUBR1, un componente central del punto de control del ensamblaje del huso, se regula a la baja durante la senescencia celular del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. El BUBR1 restante se ancla a la membrana nuclear mediante la unión con el extremo C de la progerina, lo que limita aún más la función de BUBR1. Un péptido C-terminal de progerina único (UPCP) bloquea eficazmente la unión de progerina y BUBR1 y mejora la expresión de BUBR1 al interferir con la interacción entre PTBP1 y progerina. UPCP inhibe significativamente la senescencia celular de HGPS y mejora los fenotipos progeroides, lo que extiende la vida útil de los ratones *Lmna*G609G/G609G.

La activación transcripcional de Oct4 endógeno utilizando el sistema activador CRISPR/dCas9 es suficiente para el rejuvenecimiento celular y la extensión de la vida útil de un modelo de ratón con progeria. Aunque se ha demostrado que la expresión transitoria de los factores de reprogramación Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc (OSKM) mejora los fenotipos relacionados con la edad *in vivo*, algunos riesgos potenciales han suscitado preocupaciones sobre la seguridad de su uso en terapias. En modelos de progeria, la activación transitoria de la expresión endógena de Oct4 restaura los patrones epigenéticos relacionados con la edad, suprime la expresión de progerina mutante y reduce las características patológicas vasculares asociadas con la enfermedad. La sobreexpresión transitoria de Oct4 resulta en una menor incidencia de transformación del cáncer en comparación con la sobreexpresión constituyente de OSKM.

Bibliografía

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



eurospes
health



Voces

Tránsito. Miguel Nieto

Me pregunto por qué ya no recibo setiembre con el mismo alborozo de antaño. ¿Será cosa mía o es que ya no es el mismo? El ferragosto se acaba y no parece que setiembre venga al rescate. No sé cuántas décadas hace que titulé así una columna, que nuestro setiembre no es el septiembre de los demás. Más de tres, seguro. Y son muchas para que ahora nada cambie. O, si acaso, a peor.

El verano de la bulla sin cuartel ya no se va ni cuando desaparecen las colas penitenciales a la espera de mesa en los restaurantes de moda, que suelen ser los de las esquinas. Curioso. Colas casi de presidiarios encadenados a la paella mixta. Los veranos de miradas perezosas y atardeceres lánguidos ya no existen. Al menos no en mi ciudad, no en mi entorno y contorno, donde parece que todo el mundo se ha confabulado para hablar de la humedad. No tanto del calor sino de la humedad, que se pega al cuerpo como una lapa radiactiva. En los ascensores, donde nadie saluda a nadie, como en las escaleras, donde abundan las pisadas extrañas, no se habla del tiempo sino del bochorno. Como si fuera una novedad, incluso en setiembre, el mes de abrir espitas. Como si la caló pegajosa fuera algo desconocido y los abanicos unas reliquias.

Huyes de la calle, pero hay que orearse en el sumidero que dejan para los peatones en unas aceras conquistadas por la mugre y un ejército de camiones y furgonetas de reparto. Calles con losetas desencajadas, quebradas como pústulas en el camino. Trato de convencerme de que, a fuerza de repetirlo, será verdad que vivo en una de las ciudades más limpias del mundo pero resulta difícil creerlo aunque la transite el nuncio papal, venido a canonizar a la Virgen del Carmen, que cruza sin romperse el solideo pasos de cebra que más parecen de iguana. O de boa, ondulados como las colinas de Roma.

Arte abstracto en el adoquinado y naturalismo en las islas ecológicas reventonas de basura. Dicen que la recogen a todas horas, pero ahí está la babel de podredumbre que quieren solucionar con policías de paisano, como cuando la secreta, que ponen multas a los desaprensivos. Una bombillada. Nuestro verano está repleto de bombilladas así, que rivalizan con la luz de lunas gigantes más rojas que nunca. Lunas de sangre, que diría profundamente cabreadas por lo que ven abajo.

No se por qué el olor a sardinas me queda lejano y me turba el de fritangas. Las cicatrices del asfalto, las rejillas, huelen a náusea, cosas del saneamiento, y los parques, únicos reductos de sombra, quizá a jazmín. También a verde seco. El verde parece tan artificial como las florecillas de quita y pon. Vivo en una ciudad, o así lo siento yo, de sombras mutiladas y de playas que exudan polvo y crían algas con vocación de malvas. El faro no tiene quien lo trabaje, aunque igual dicen que paralizaron la obra para no molestar a los turistas, los únicos que admiran el top manta de falsificaciones de un paseo marítimo cada vez más suburbial.

Nos abandona agosto, donde los incendios y las tormentas golpearon lejos. Hubo juegos olímpicos pasados por río, y un Tour espectacular... mente insoportable gracias a unos comentaristas que siguen a piñón redundante ahora con la Vuelta. Espectacular, claro.

Se marchó el ferragosto. O no del todo. Porque seguiré Gaza. Seguiré Ucrania. Seguiré Sudán, y seguiré la infamia de un Afganistán donde la aniquilación de las mujeres pasa ya por impedirles hablar por la calle. Sí, como lo escuchan. Sin inmutarse. Sin inmutarnos. Y también seguirá Trump con una Kámalá echando cábalas, y el fantasma de la ultraderecha, cada vez más corpóreo. Del mar nos seguirán llegando migrantes, y de los cayucos del congreso, vías de agua. Ferragosto muere con prórroga, que es la mejor manera de morir matando.

Con setiembre no se irán ni los mosquitos. ¿Quién me iba a decir a mí que iba a echar en falta a los trompeteros, que por lo menos avisan? Ahora proliferan los hérgenes que inoculan ronchas tamaño ampolla. Igual tengo la sangre dulce, o igual gorda. No lo sé. ¿Acaso importa? El ferragosto prolonga sus atascos de tráfico y el vuelo de las polillas, que por suerte no se han escapado del Nilo. Ni los murciélagos pueden con ellas. Y tú, mirando al suelo mientras braman los cláxones.

Setiembre ya no es lo que era. Parece septiembre. Hasta la brisa del mar llega menos fresca, que hemos puesto las aguas al baño maría. Sólo faltaba que fuera verdad eso que me dicen de que se han avistado ballenas cerca de la costa, que de Tarifa, donde las acosan barcos repletos de turistas, les ha dado por huir para acá. Sólo faltaba que fuera verdad que los cetáceos se dan garbeos, como excursionistas, para curiosarnos. Solo faltaba que en setiembre, sin la fresquita, se adueñaran del mar. Como los turistas, camino de ser plaga, de la ciudad toda. La más lujosa, limpia y esplendorosa que hayamos conocido. Igual, a nuestro pesar.

Cosmonauta circunstancial. *Miguel Nieto*

Confieso que le presté poca atención al acontecimiento histórico —uno más— en el que un señor que no es astronauta iba a darse un paseo espacial. Ya veré, me dije, la última excentricidad de otro magnate con ganas de regalarse un capricho sideral. Otros protagonizaron antes gestas parecidas y, claro está, ninguno va a ser menos que el anterior. Batir récords parece tatuado de fábrica en el ADN de los humanos. Más en el de estos terrícolas multimillonarios empeñados en alejarse lo más posible de la tierra. Imposible obviar el despliegue publicitario del acontecimiento, así que sí, supe que Jared Isaacman se había convertido en el primer civil en dar un paseo espacial. Mira, me dije, ya tenemos otro Leonov, como el cosmonauta ruso que en 1965 dio la primera caminata espacial, que así se llamaban entonces: caminatas, no paseos.

Pero, también lo confieso, no había visto las imágenes. Hasta ayer. Bien está que fuera un éxito, que no se le desea mal a nadie, ni tan siquiera a Musk, que es el dueño de la nave. Menos a Jared, el cosmonauta circunstancial, aunque los podridos de dinero despierten pocas simpatías. Hubo gesta pero, la verdad, la verdad, paseo, lo que se dice paseo, no. Lo que se pudo ver fue que se asomó afuera, como quien en una noche cerrada de invierno saca la cabeza por la ventana a ver si el cielo está claro y no hay tormenta. No les niego que la imagen era subyugante. Jared se atrevió a sacar casi el torso. Un busto asomado al espacio, a 1400 kilómetros de la tierra, una distancia nunca antes orbitada. Parecía como un gusano miedoso que saliera de su capullo a la luz; de la nave crisálida, al firmamento. Nos mostró imágenes nunca vistas gracias a una cámara insertada en el casco. Y algo distinto vimos, a veces un poco obnubilado. Jared abrió la escotilla, que lucía como una aseada alcantarilla, y una momia con casco se asomó al vacío, sin soltarse de la barandilla. Y dijo: «En casa tenemos mucho trabajo por hacer... pero desde aquí, la Tierra me parece un mundo perfecto».

A Armstrong, no a Louis, el de la trompeta, le quedó de veras histórico aquello del pequeño paso para un hombre y un salto gigante para la humanidad, pero, en fin, lo de pisar la luna era otra cosa. Aquello sí fue una gesta universal. La del socio de Musk, en una nave que no le era ajena porque en 2021 ya participó en el primer vuelo orbital privado, se trataba de una gesta empresarial. Y, sin duda, comercial. Los protagonistas han hecho hincapié en el logro y en sus experimentos científicos. Sobre todo con el traje espacial, con menos costuras pero que recupera el cordón umbilical de los pioneros, y en el análisis del efecto de la radiación espacial en la salud humana. Sabemos que sin traje no sólo te asfixiarías, sino que te hervirían la sangre y la saliva instantáneamente. Que sería muy doloroso, te saldrían cataratas o produjera infertilidad daría un poco igual.

Turismo espacial, proclaman, pero a mí me da que con esta misión en realidad se le han abierto las puertas a la comercialización del espacio. Al mercadeo total de nuestro cielo. Isaacman abrió la escotilla y se asomó al negocio, que lucía lindo entre la nave y la tierra, que se veía como una tarta por cortar. A gajos. Hasta ahora los precios son siderales, caso de la Virgin que cobra 450.000 dólares por un vuelo suborbital de 90 minutos de ingravidez, y 20 millones si se va a la estación espacial internacional, donde cada noche tiene un plus de 35.000 dólares. Pero, aun así, planean ampliar clientela, cohetes, naves, estaciones, satélites... qué se yo.

El programa que nos llevó a la luna, el Apolo 11, costó 355 millones de dólares. La carrera espacial fue cosa de Estados Unidos y la Unión Soviética en la Guerra Fría. China, India y Europa entraron a rebufa, y ahora llegan las empresas privadas. A la conquista del espacio inicial le debemos el velcro, los microondas y el colchón sin muelles. A la nueva hornada, aparte de enturbiar la atmósfera con miles de satélites, se le conocen pocos beneficios. Miran a la Luna y a Marte. Aspiran a colonizar. Y no hay reglas nítidas. A saber qué quería decir Isaacman con que en casa les quedaba mucho trabajo por hacer. Quizá se refería a ellos, al suyo. Jared también daba la imagen de un artillero en la torreta de un tanque asomado a su mundo perfecto. Una imagen si quieren forzada, pero inquietante.

El precio de los garbanzos. *Miguel Nieto*

Los garbanzos parece que nos los trajeron a España los soldados de Asdrúbal que, por el siglo III a. C., se afanaban en levantar Cartagena. En realidad, son de origen turco, país que, no en vano, es el mayor consumidor del mundo. Actualmente, el principal productor es la India, aunque en España también se nos da bien el cultivo de esta leguminosa que nunca alcanzó tanta fama como cuando Manuel Fraga Iribarne, un político del que se decía que le cabía el Estado en la cabeza, con contorno de olla Magefesa, denunciaba en el Congreso que estaban por las nubes. Se paseaba por los mercados preguntando su precio para luego restregárselo al ministro de turno ¿Sabe usted cuánto cuesta un kilo de garbanzos?! Una pregunta retórica para acusar al gobierno de que, más allá de las grandes cifras, no tenía ni idea de lo que ocurría en la calle, de lo caro que estaba todo y de las fatiguitas que pasaban los españoles para procurarse la cesta de la compra.

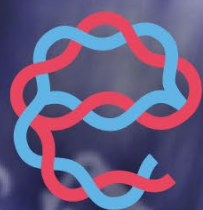
La obsesión de Fraga por los garbanzos en realidad venía de antes, de cuando siendo portavoz de Coalición Democrática, luego Alianza Popular y ahora PP, denunció que las importaciones latinoamericanas arruinaban a miles de garbanceros. A Rajoy le dio por las patatas frente a un Borrell macroeconómico que no atendía a la fatalidad de los españoles, que perdían poder adquisitivo y capacidad de gasto. La carestía de la vida, en suma. Se acuerdan de la expresión ¿verdad? La maldita carestía de la vida. ¿Ustedes creen que Carlos Cuerpo sabrá cuánto cuesta hoy el kilo de garbanzos? Lo dudo. Tanto como que lo sepa Feijoo. De Luis Planas, me queda la duda, que parece más avisado y hurga en la cartera de Agricultura. A 3,30 euros anda el kilo, ya que estamos.

El subidón de los garbanzos para denunciar la carestía de la vida. Hoy tenemos indicadores más fiables como la cesta de la compra, un cálculo minucioso sobre 238 productos básicos, que permite establecer con tino cuanto de caro nos resulta vivir. Los datos nos abruman casi a diario, pero cuando tomamos cierta distancia es cuando adquieren su verdadera dimensión. Hagamos la prueba. Atentos, pregunta: ¿Si les digo que en tres años la cesta de la compra nos sale casi un 40 por ciento más cara, se lo creerían? Un 40 por ciento, repito. ¿Si les aseguro que uno de cada diez españoles tiene problemas no ya para llegar a fin de mes, sino para pagar gastos básicos, se lo creen? Uno de cada diez. ¿Si les digo que cuatro millones doscientas mil personas están en nivel de pobreza, lo asumen? Un 9 por ciento de la población española, se dice pronto.

Del España va bien al que la economía va como un cohete no parece que haya mucha diferencia. Los gobiernos se clonan. Y los gobernantes se ensimisman allí arriba, tan trajeados como alejados de lo que los ciudadanos sin corbata viven cada día, de cómo les va la vida, de cuánto les cuesta lucharla.

Pero no se trata de hablar del precio de los garbanzos, ni tan siquiera de que desde 2021 el del aceite ha subido un 80 por ciento y los plátanos de Canarias un 38. Hablamos de poder comer carne o pescado dos veces a la semana, de pagar el alquiler, o la hipoteca, de tener la casa a una temperatura aceptable, de afrontar los recibos de la luz, de no acumular trampas, de tener al menos una semana de vacaciones al año, de renovar la ropa o cambiar los muebles costosos, de poseer más de un par de zapatos o tomarse algo con los amigos una vez al mes. Y de afrontar imprevistos cuando no puedes ni siquiera con los previstos. El nivel de pobreza se asocia a estas situaciones, que se consideran carencias graves. Si acumulas seis o siete de los indicadores, estás oficialmente tieso y desamparado.

Mal haríamos si lo consideráramos un nicho estadístico. Otro casillero en el político juego de la oca, el de ahora te miento porque ahora me toca. Los señores del Gobierno y sus voceros hablan de los presupuestos en el aire, o de si lo de Cataluña es un concierto o una financiación singular. Los señores del Gobierno, sus voceros y la Oposición harían bien en preocuparse de que España sea la quinta por la cola en gente pobre en la Unión Europea. Que cada vez hay más vecinos que estarían locos por una financiación singular para, además de comprar garbanzos, poder echarle algo de chicha al puchero.



eurospes
health



Publicaciones Científicas

- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Médica*. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res*. 2021;82(5):695-706.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for PharmacoEpiGenetics. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the Pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(4), 366.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's Disease. *Life*. 2022; 12: 460.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 17: 3.
<https://doi.org/10.2174/187569211701200324173840>
- Cacabelos R. (2020). Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3059.
<https://doi.org/10.3390/ijms21093059>
- Cacabelos R. (Editor), *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoepigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 609-709.
- Cacabelos R. Informe de la Ponencia de Estudio sobre Genómica. Senado del Reino de España, 2019.
- Cacabelos R. Pathoepigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoepigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; xv-xvii.
- Cacabelos R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in human diseases. *J Transl Genet Genom* 2021;5: 133-135.

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



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



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

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

📞 (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

📞 (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

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

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





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

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

Tel.: +34-981-780505

E-Mail: info@euroespes.com

www.euroespes.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

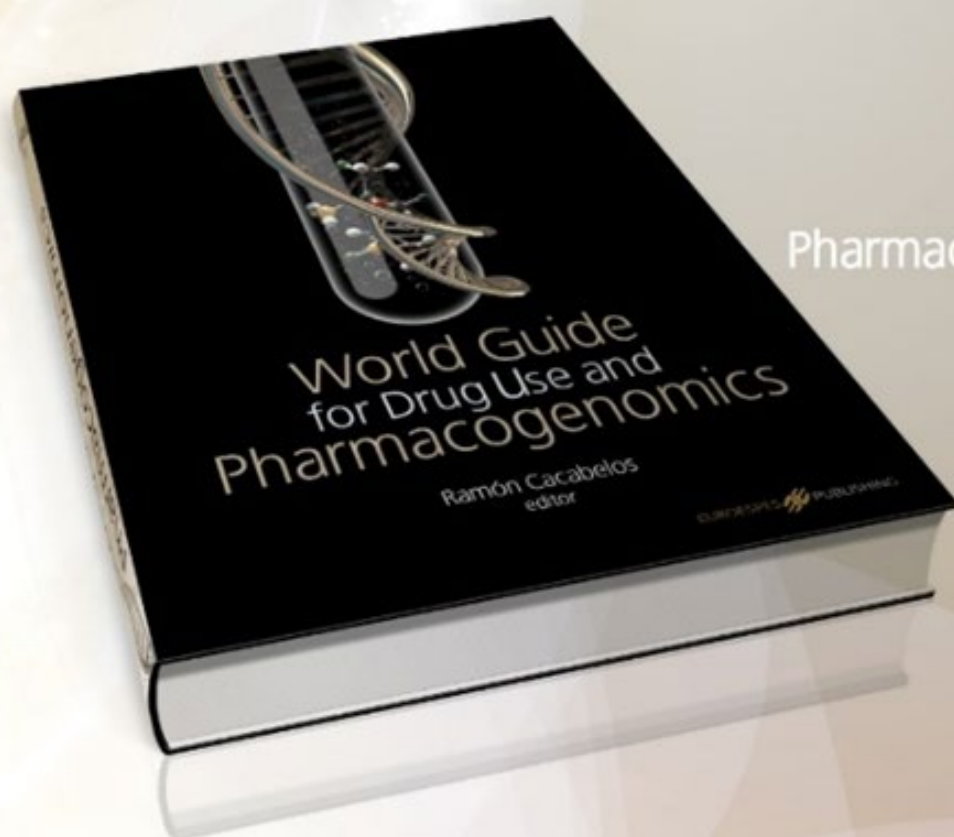
E-Mail: r.segre@euroespes.com



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)

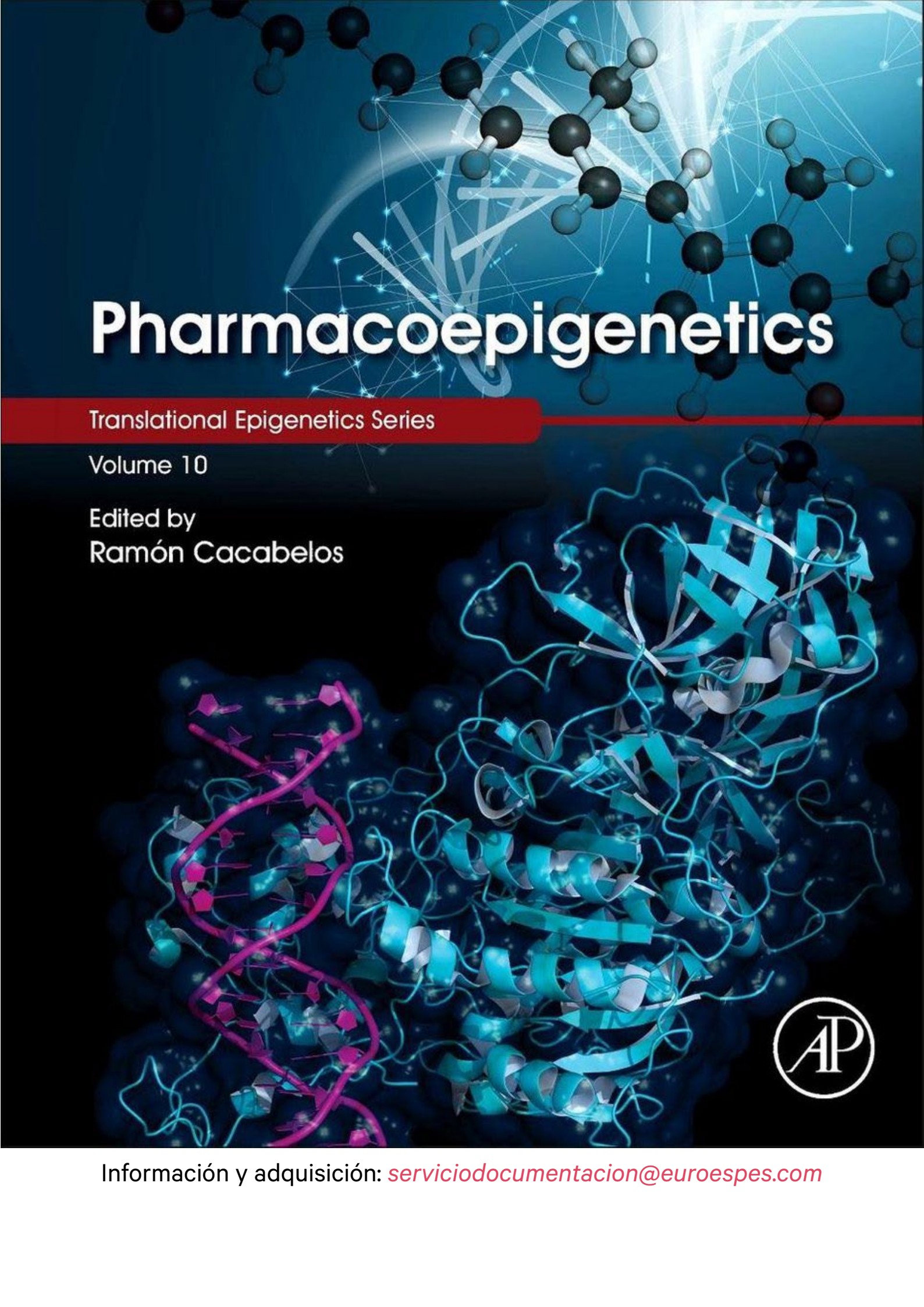
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

The background of the cover features a complex molecular structure with black and white spheres representing atoms, connected by lines. A network of blue and white nodes and lines is overlaid on the molecular structure, suggesting a complex biological or chemical system. The overall color scheme is dark blue with highlights of white and red.

Pharmacoepigenernetics

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