euroespes health

Boletín Médico
Medical Journal

Vol. 45 - Diciembre 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 Diciembre

Mosaico de Paz

Brevialia

Cómo detener la contaminación plástica
El problema de la replicabilidad de estudios cerebrales
La inervación simpática específica de cada órgano define las funciones viscerales
El estrés puede embotar nuestra capacidad para la alegría
Circuito cerebral que vincula las señales de hambre con los movimientos de la mandíbula al comer
La nueva (y controvertida) imagen de la neurona
Un circuito cerebral neuroendocrino controla cuándo las larvas de peces están listas para eclosionar
Potentes antagonistas y agonistas de la superfamilia TNFR
Diversidad locomotora de los homínidos contemporáneos

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

La artemisinina inhibe la ferroptosis neuronal en modelos de enfermedad de Alzheimer al actuar sobre KEAP1
Efectos neuroprotectores y procognitivos transmisibles a largo plazo de la mutación islandesa 1–42 beta-amiloide con A2T en un modelo murino de enfermedad de Alzheimer
Tlr7 impulsa las diferencias sexuales en la desmielinización relacionada con la edad y la enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

Degeneración noradrenérgica progresiva y disfunción cortical motora en la enfermedad de Parkinson

Depresión

Firma metabolómica del trastorno depresivo mayor

Esquizofrenia

Nuevas y viejas cosas en el tratamiento de la esquizofrenia

Trastorno de Personalidad

La metilación diferencial de OPRK1 en el trastorno límite de la personalidad se asocia con un trauma infantil

Trastorno del Lenguaje

Clasificación del habla y el lenguaje en la ontología del fenotipo humano

Trastornos del Neurodesarrollo

Una variante sin sentido homocigótica en el exón 4 de VLDLR causa un trastorno del desarrollo neurológico sin características de hipoplasia cerebelosa
El espectro de la Lisencefalia
Translocación cromosómica recíproca t(3;4)(q27;q31.2) con deleción de 3q27 y expresión reducida de FBXW7 como causa de retraso de desarrollo cerebral
Un empalme incorrecto de un microexón neuronal promueve la agregación de CPEB4 en el Autismo

Trastornos Cerebrovasculares

El ginsenósido Rg1 mitiga la lesión por isquemia/reperfusión cerebral al inhibir la autofagia a través de la activación de la señalización mTOR
El trasplante de células endoteliales cerebrales de la arteria carótida mejora la neuroprotección y la neurorreparación en el accidente cerebrovascular isquémico

Cáncer

Reducción de la toxicidad y los costes del tratamiento del cáncer al aplazar el uso de inhibidores de CDK4/6
Ivacaftor, un potenciador de CFTR, actúa en sinergia con osimertinib contra la resistencia adquirida a osimertinib en cáncer de pulmón al regular el eje CFTR-PTEN-AKT
Los inhibidores de IMPDH aumentan la expresión de PD-L1 en células cancerosas sin afectar la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitarios
La eliminación de caveolina-1 mitiga la metástasis del cáncer de mama a los pulmones a través de la desregulación de la integrina α3 en un modelo de cáncer de mama singénico inducido por 4T1
Estrategia de inhibición del oncogén activado por NF-κB para la terapia génica del cáncer
Papel fisiopatológico de los canales iónicos y transportadores en el carcinoma hepatocelular
Taxonomía celular del nicho de médula ósea preleucémico de la leucemia mieloide aguda
El mejor momento del mes para tratar el cáncer de mama

Enfermedades Cardiovasculares

La FOSL1 endotelial impulsa la lesión miocárdica inducida por angiotensina II a través de MYH9 regulado positivamente por AT1R
La función vascular en la hipertensión

Enfermedades Metabólicas

Control NK2R del gasto energético y alimentación para tratar enfermedades metabólicas
Efectos causales de la enfermedad del hígado graso no alcohólico materno en los resultados adversos del embarazo
Conductas de lactancia materna en mujeres con obesidad: asociaciones con la retención de peso y el metaboloma sérico
Respuesta de testosterona diferencial según el sexo a la pérdida de peso a largo plazo
La tirzepatida supera a la insulina de acción prolongada en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Enfermedades Infecciosas

Cambios fenotípicos y perfiles de expresión génica de *Vibrio parahaemolyticus* en respuesta a bajas concentraciones de ampicilina
Pandemia de gripe aviar

Genómica

Arquitectura genética de la edad de la menarquia
Cómo el cromosoma X adicional afecta el desarrollo de las células germinales fetales masculinas
Terapia génica con virus adenoasociados (AAV) para la distrofia muscular de Duchenne
Medicina de precisión: hacia la recuperación de la grasa con terapia génica en la lipodistrofia hereditaria
Identificación de nuevos genes cuya expresión en el tejido adiposo afecta la masa y distribución de la grasa corporal
Desafíos en la clasificación de heteromorfismos cromosómicos humanos mediante citogenética de bandas
Detección de cambios adaptativos en la distribución del número de copias de genes que acompañan la expansión humana fuera de África
La secuencia completa del telómero en un genoma de ratón
El “proteoma oscuro” revela miles de nuevos genes humanos

Epigenética

Familia SMYD en el cáncer: regulación epigenética y mecanismos moleculares de proliferación, metástasis y resistencia a fármacos en el cáncer
Un microARN es el gen efector de un *locus* evolutivo clásico

Microbioma y eje Cerebro-Intestinal

El trasplante de microbiota fecal de ratones jóvenes sanos alivia los defectos cognitivos en ratones diabéticos en etapa avanzada al reducir los trastornos metabólicos y la neuroinflamación
La riqueza de cepas de microbiota intestinal es específica de especie y afecta el injerto

Miscelánea Médica

Resultados genéticos inusuales en pruebas prenatales pueden indicar cáncer en la madre
Terapia basada en CRISPR para el angioedema hereditario
La cicatrización imperfecta de heridas prepara el terreno para las enfermedades crónicas
Programación de células T sensibles a los tejidos que suministran terapias al cerebro

Aging

Nadie se pone de acuerdo sobre el envejecimiento
Células Centenarias
Compensación Y de la maldición de la madre que afecta la longevidad
El envejecimiento de las células madre reduce su capacidad de formar tumores
Proteómica plasmática del envejecimiento cerebral

Seminario

Seminarios de Epigenética – 4 Epigenética del Desarrollo, la Madurez y la Senectud. *Ramón Cacabelos*

Voces

Siembra de nubes. *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil

euroespes health

Editorial

Mosaico de Paz

Ningún día es igual para cualquier ser humano, familia, comunidad o país. Cada día tiene su propio avatar; y por mucho que nos levantemos con los mejores deseos, la realidad se encarga de retorcer lo cotidiano para reventar la rutina. En este contexto telúrico, hay mansos cuya personalidad les empuja a la concordia y al sosiego; y hay elementos cuya única forma de vivir es en guerra consigo mismos y con los demás.

Cuando llega la Navidad, adulterada por la mercadotecnia y la hiperiluminación de la egolatría, en el marco de la hipocresía personal y colectiva se echa mano de la dialéctica sentimental del villancico para neutralizar el ruido de las armas interiores y exteriores que alborotan la conciencia e impiden sentir la paz -que no todos reclaman. El follonero no tiene navidad que suavice su apetito revoltoso. El pedante -cuyos valores son humo verbal- improvisará nuevos mensajes vacíos de contenido. El poderoso acaudalado seguirá montando argucias para hacer más pobres al resto. El mentiroso dirá que en su visita -nunca hecha- estaba nevando en Belén. El incrédulo analfabeto mantendrá que lo que él no conoce no existe. El político corrupto engalanará su miseria moral para ocultar sus fechorías. El invasor aprovechará la ceguera lumínica de la festividad para ganar posiciones. El ladrón activará el radar de la oportunidad para adueñarse de lo que no es suyo. El borracho buscará justificación a su huida de la sobriedad. El vago verá en el calendario un archipiélago de oportunidades para refugiarse en su inacción.

La Navidad cambia pocas cosas, aunque su fantasía simule un alud de novedades en la vida de las personas. La Paz es otra historia. La paz no es un deseo ni una exclamación oportuna; es un ejercicio interior ejecutable.

La paz no es ausencia de guerra, en clave bélica; es un mosaico de cristal que se ve diferente desde dentro y desde fuera; es una praxis de conciencia que, como decía **Franklin D. Roosevelt** en Chautauqua, Nueva York, el 14 de agosto de 1936, "igual que la caridad, comienza en casa". Haciendo referencia a la fortaleza espiritual, el mismo Roosevelt dijo en otra conferencia, en Stauton, el 4 de mayo de 1941: "La fuerza física nunca puede resistir permanentemente el impacto de la fuerza espiritual". La paz es un ejercicio de espiritualidad que emerge del interior de las personas y se instaura bajo la conciencia del respeto a lo ajeno. En un speech en Des Moines, Iowa, el uno de febrero de 1916, **Woodrow Wilson** decía: "Hay un precio demasiado alto que pagar por la paz, y ese precio se puede resumir en una sola palabra: no se puede pagar el precio del respeto a uno mismo". **Cicerón** apuntaba en sus *Philippics* del 44 a.C., que "la paz es la libertad en el seno de la tranquilidad". La paz también exige renuncias. En el *Bhagavadgita*, traducido por **Swami Prabhavananda** y **Christopher Isherwood**, se establece que "conoce la paz quien ha olvidado el deseo".

La paz no es un formalismo cortés, aunque por dentro estés maldiciendo a tu prójimo, como el gesto hipócrita de misa de doce los domingos. Un proverbio germánico dice que "nadie puede tener paz más de lo que le agrada al vecino". La paz tampoco es una concordia alienada. **Oliver Wendell Holmes**, en una de sus sentencias, talladas en el mármol de la experiencia, decía: "La única condición para la paz en este mundo es no tener ideas o, al menos, no expresarlas". La paz no se moldea en los caprichos; se ajusta mal en enclaves posesivos. En su *Leviathan* de 1651, **Thomas Hobbes** manifestaba: "Las pasiones que inclinan a los hombres a la paz son el miedo a la muerte, el deseo de las cosas necesarias para una vida cómoda y la esperanza de obtenerlas mediante su trabajo". En *The Wisdom of the Heart*, **Henry Miller** sostenía que "si ha de haber paz, vendrá a través del ser, no del tener".

La paz verdadera es aquella que se alcanza con un equilibrio entre guerras, las turbulencias interiores y las exteriores; la tranquilidad de conciencia y la administración de justicia a tu alrededor; el sofoco de los incendios que provocan las pasiones sin dañar las emociones; la estabilidad del fulcro de la balanza que mide lo que das y lo que recibes; el oxígeno del amor que alienta y no asfixia; la satisfacción de ser lo que quieres ser y hacer lo que mejor sabes hacer; la austeridad mental que te permite disfrutar de lo que tienes sin ambición por lo innecesario; la habilidad para frenar la hostilidad de la beligerancia irracional que te rodea; y la capacidad para desprenderte de todo, sin reservas, cuando toque emprender el camino sin vuelta.

La paz es una disposición activa que exige reflexión, interiorización, autocrítica, y mucha bondad. En sus *Sentencias* del s. VII, **Ali Ibn-Abi-Talib** dice: "Hacer que una buena acción suceda a otra, es la

perfección de la bondad". La idea fue incorporada por **Henry Ward Beecher** a sus Sermones: "Los buenos hombres no son aquellos que de vez en cuando hacen una buena acción, sino los hombres que unen una buena acción a otra". **David Greyson** lo expresaba de otro modo en *Adventures in Contentment* (1907): "La bondad es tranquila, no fluctúa, no destella, brilla de forma estable y continuada". En *Nicomachean Ethics* (s.IV a.C.), **Aristóteles** advierte: "Es fácil realizar una buena acción, pero no es fácil adquirir un hábito establecido de realizar tales acciones". En *I Believe* (1939), **W.H. Auden** confiesa que "es más fácil reconocer la bondad que definirla". No hay paz ni bondad sin amor. **Saul Bellow** lo veía así: "La bondad no se logra en el vacío, sino en compañía de otros hombres, acompañados por el amor. Un hombre es tan bueno como lo que ama".

La paz y la bondad hay que buscarlas dentro y proyectarlas hacia fuera. En sus *Discursos* (s. II), **Epicteto** aconsejaba: "No busques el bien fuera: búscalo dentro de ti, o nunca lo encontrarás". El hombre bueno es un hombre de paz, pero no a cualquier precio. **Thomas Fuller** decía que "un hombre bueno tiene más esperanza en su muerte que un hombre malvado en su vida"; y **John W. Gardner** refrendaba que "un hombre bueno no es bueno para todo". En sus *Assays* (1580-1588), **Montaigne** añadía: "No hay hombre tan bueno que, si sometiera todos sus pensamientos y acciones a las leyes, no mereciera ser ahorcado diez veces en su vida".

El hombre de paz, guiado por su bondad, sigue el camino que conduce a la felicidad relativa a la que puede aspirar cualquier ser humano. En *New Hopes for a Changing World* (1951), **Bertrand Russell** decía: "La buena vida, tal como yo la concibo, es una vida feliz. No quiero decir que si eres bueno serás feliz; quiero decir que si eres feliz serás bueno". Y lo que te hace ser bueno está en tu interior. **Publilius Syrus** lo apuntaba en sus *Moral Sayings* (s. I a.C.): "Es su naturaleza, no su posición, lo que hace al hombre bueno". Y lo que moldea tu naturaleza e inclina la balanza hacia el lado de la bondad es la buena gestión del fracaso. El 23 de agosto de 1961, el *New York Journal-American* ponía en boca de **William Saroyan**: "Las personas buenas son buenas porque han llegado a la sabiduría a través del fracaso". La bondad y la paz interior te ayudan a entenderte mejor. **Sófocles** lo defendía en *Oedipus at Colonus* (401 a.C.): "Los buenos se hacen amigos de sí mismos".

El escritor estadounidense **Henry David Thoreau**, de tendencia trascendentalista y origen puritano, afirmaba en *Walden* (1854) que "la bondad es la única inversión que nunca falla"; pero toda inversión tiene sus riesgos y requiere atención. Hacer lo correcto tiene el doble mérito de la certeza y el éxito de la acción, sin estar exento de dificultad y riesgo. En *The Merchant of Venice* (1596), **Shakespeare** lo pinta así: "Si hacer algo fuera tan fácil como saber qué es bueno hacer, las capillas serían iglesias y las cabañas de los pobres, residencias de príncipes".

Ser bueno es un rasgo de nobleza cargado de complicaciones en un mundo adverso. **Mark Twain** dice en *Following the Ecuator* (1897): "Ser bueno es noble; pero mostrar a los demás que somos buenos es más noble y no causa ningún problema". Sin embargo, la perversión de los sentidos y la toxicidad de ciertas ideologías pueden convertir la manifestación de bondad en un acto delictivo; si no que se lo pregunten a Cristo y a su tropa apostólica. En *Thus Spoke Zarathustra* (1883-1892), **Nietzsche** entendía que "por mucho daño que haga el mal, el daño causado por el bien es mucho más lesivo". En el universo irónico de **Oscar Wilde**, su *Lady Windermere's Fan* refiere: "Me temo que la gente buena hace mucho daño en este mundo. Sin duda, el mayor daño que hacen es que le dan una importancia extraordinaria a la maldad".

La paz es un hermoso mosaico que se va elaborando a lo largo de la vida, rodeado de guerras. Cada uno diseña y crea su propio mosaico; y con él decora el interior y el exterior de su hogar. Cada uno comparte la cueva a su manera. La Navidad que une a unos, dispersa a otros. El techo que da cobijo a los cuerpos que se juntan también contribuye a disfrutar el aroma de la paz que da sosiego a las almas buenas. Detrás de cada mosaico hay una historia sobre la que **Shakespeare** escribe: "Una morada insegura tiene quien la construye sobre un corazón vulgar". El mosaico de la paz que adorna el espíritu de cada ser humano de bien asienta sobre los cimientos de la razón y de la sabiduría, asumiendo -como refleja **Maurice Maeterlinck** en *Wisdom and Destiny* (1898)- que "es de la razón de donde surge la justicia, pero la bondad nace de la sabiduría".

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

euroespes
health
The Tribune
DECEMBER 10, 1947
Partition Assets And Liabilities
Complete Agreement Reached Between India & Pakistan
Kashmir Issue Not Discussed
PATEL'S STATEMENT IN PARLIAMENT
The Hindustan Times
LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN AND CENTRAL INDIA
NEW DELHI, SATURDAY, SEPTEMBER 27, 1947
SPEEDY EVACUATION BOTH WAYS ESSENTIAL
PATEL ON GRAVITY OF PROBLEM
UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES
17 Lakhs Evacuated From W. Punjab
RAPID RETURN OF PEACE IN DELHI
MAPS OF INDO-PAKISTAN BORDER RECOVERED
GANDHIJI'S TALKS WITH THE VICEROY
DISCUSSION ON AMNESTY FOR POLITICAL PRISONERS
MAHATMA PRESSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY
INTERCESSION WITH C.-IN-C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN
The Hindustan Times
LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN & CENTRAL INDIA
NEW DELHI, WEDNESDAY, APRIL 16, 1947
SARDAR PATEL VISITS
CONFERENCE WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS
APPEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES
KILLING AND RETALIATION MUST STOP
RESTORE REAL IN DELHI
GANDHIJI ASKS PEOPLE HIM TO VISIT W.
'FULLEST PROTECTI WHO WISH
PATEL'S ASSURANC COMMU
NO RECOGNITION OF AND CON

Brevialia

Cómo detener la contaminación plástica

Los países se reúnen para acordar el primer tratado global para reducir la contaminación plástica. Las investigaciones sugieren dónde las prohibiciones y los incentivos pueden marcar la diferencia. Los negociadores de 175 países están en Busan, Corea del Sur, para debatir lo que muchos esperan que sea un tratado legalmente vinculante de las Naciones Unidas para reducir drásticamente la contaminación plástica. Los investigadores esperan que surja un tratado sólido de la quinta y última sesión de las negociaciones, pero hay una gran probabilidad de que cualquier acuerdo sea débil o se retrase. Sin embargo, hasta que se alcance un consenso global, muchas ciudades y naciones están introduciendo sus propias políticas.

“Algunos países se están protegiendo preventivamente, sin importar lo que suceda con el tratado”, dice Trisia Farrelly, antropóloga ambiental del Instituto Cawthron de Nueva Zelanda en Nelson y codirectora de la Coalición de Científicos para un Tratado Eficaz sobre Plásticos, un grupo independiente que asistió a la reunión como observador.

Estas políticas muestran lo que puede funcionar, dicen los investigadores, pero también destacan por qué es importante un esfuerzo global. Algunos grupos, incluida la coalición de científicos, apoyan un tratado que reducirá la producción de plásticos no esenciales, que se ha disparado a niveles insostenibles. Pero algunas naciones, en particular las que fabrican productos petroquímicos, quieren que el tratado se centre en la gestión de residuos, incluyendo medidas como el reciclaje.

“Si perdemos esta oportunidad de hacer una formulación de políticas unificada con directrices estandarizadas, vamos a retroceder décadas o más”, dice Douglas McCauley de la Universidad de California en Santa Bárbara, quien publicó un trabajo de modelado sobre políticas de plásticos a principios de noviembre en *Science*.

Más de 90 naciones y territorios han aprobado prohibiciones totales o parciales de los productos de plástico de un solo uso, como las bolsas de plástico. Estas prohibiciones pueden ser muy eficaces. Un análisis mostró que las prohibiciones en cinco estados y ciudades de EE. UU. en conjunto redujeron el consumo de bolsas de plástico de un solo uso en aproximadamente seis mil millones de bolsas por año. Varios estudios también han demostrado enormes reducciones en la basura plástica en las vías fluviales. Incluso las tarifas pueden funcionar. Una encuesta sobre basura en el Reino Unido encontró que la cantidad de bolsas de plástico encontradas en las playas disminuyó en un 80% después de que el país introdujera una tarifa obligatoria para las bolsas de plástico de un solo uso, aunque otras formas de basura habían aumentado. Pero las prohibiciones que están mal diseñadas o mal aplicadas probablemente sean ineficaces. California, por ejemplo, permitió que las tiendas cambiaran a bolsas de plástico más gruesas y reutilizables, pero la gente las seguía tirando, lo que llevó a una tasa más alta de eliminación de plástico que antes.

Muchos países y estados de EE. UU. exigen a las empresas que producen envases de plástico que paguen por su reciclaje, lo que puede aumentar las tasas de reciclaje. En España, por ejemplo, el gobierno introdujo una política de “responsabilidades extendidas del productor” y el reciclaje de papel y plásticos aumentó del 5% al 81%.

Estas políticas también tienen como objetivo incentivar a las empresas a rediseñar sus envases, pero como la mayoría de las tarifas se basan en el peso, influyen principalmente en la cantidad de envases utilizados en lugar de en su composición. Una buena idea, dice Richard Thompson, un científico marino de la Universidad de Plymouth, Reino Unido, y codirector de la coalición de científicos, es tener una política que recompense u obligue a incluir contenido reciclado en los productos: en el Reino Unido, por ejemplo, los productores de plástico pagan un impuesto de 217.85 libras esterlinas (274 dólares estadounidenses) por tonelada de plástico, pero solo por los envases que se reciclan en menos del 30%.

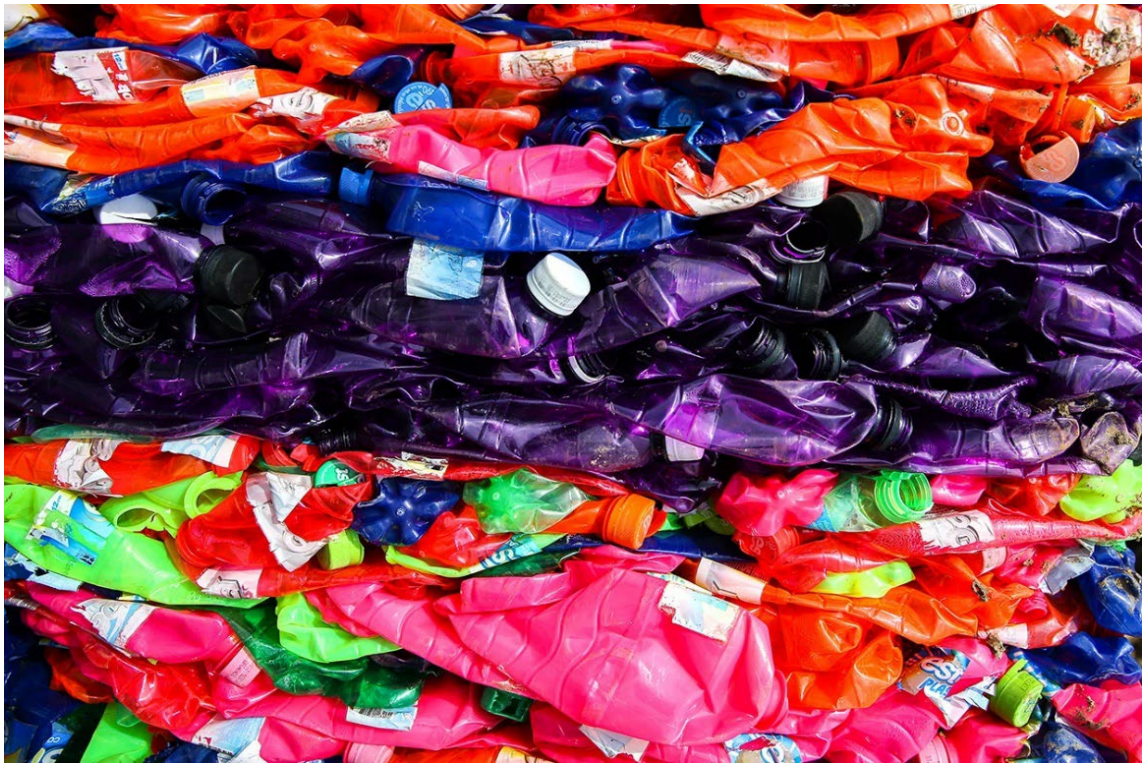
Como ocurre con todas las políticas, hay algunas buenas y otras malas. Hay políticas que terminan aumentando el uso de centros de reciclaje en las islas del Pacífico que no tienen altos estándares de seguridad para sus trabajadores, por ejemplo.

Una de las formas más perniciosas de contaminación plástica son los microplásticos: pequeños trozos que, por ejemplo, se desprenden de los neumáticos de los automóviles, se eliminan de los textiles o se liberan de productos como los cosméticos. Se cree que los microplásticos representan entre el 15 y el 31% de los aproximadamente 9.5 millones de toneladas de plástico que se liberan en los océanos cada año. Más de una docena de países han prohibido las microperlas de los cosméticos, lo que ha ejercido una presión significativa sobre las empresas para que dejen de utilizarlas.

Francia se ha convertido en el primer país en exigir que las nuevas lavadoras tengan un filtro de microfibra, una política que entrará en vigor en enero del próximo año. El grupo de Thompson probó seis de esos filtros y descubrió que algunos pueden ser razonablemente eficaces; uno redujo la cantidad de contenido de microfibra en las aguas residuales en más del 75%.

Los filtros no son una panacea para los microplásticos en la ropa, dice Thompson, porque aproximadamente la mitad de las fibras de una prenda se desprenden durante el uso. Un cambio en la forma en que se fabrican los textiles sería más eficaz, pero esto ha demostrado ser una tarea difícil de abordar para la legislación nacional. "Este es un ejemplo clásico de por qué necesitamos un tratado internacional", dice Thompson.

La producción de plástico y la contaminación plástica afectan negativamente a nuestro medio ambiente, la justicia ambiental y el cambio climático. Utilizando conjuntos de datos detallados globales y regionales sobre plásticos junto con datos socioeconómicos, empleamos el aprendizaje automático para predecir que, sin intervención, los desechos plásticos anuales mal gestionados casi se duplicarán a 121 Mt (100 - 139 Mt 95% IC) para 2050. Se proyecta que las emisiones anuales de gases de efecto invernadero del sistema plástico crecerán un 37% a 3.35 Gt de CO_2 equivalente (3.09 – 3.54 CO_2e) durante el mismo período. El tratado de contaminación plástica de las Naciones Unidas presenta una oportunidad única para reformular estos resultados. La simulación de ocho políticas candidatas a tratado ha permitido descubrir que tan solo cuatro de ellas juntas podrían reducir los desechos plásticos mal gestionados en un 91% (86% - 98%) y las emisiones brutas de gases de efecto invernadero relacionadas con el plástico en un tercio.



Nicola Jones. Nature, 27 Nov, 2024. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-03860-x
Pottinger, A. S. et al. Science https://doi.org/10.1126/science.adr3837 (2024).

El problema de la replicabilidad de estudios cerebrales

Los estudios de asociación de todo el cerebro, cuyo objetivo es vincular las características del cerebro con las de una persona, tienen un problema de replicabilidad. Además de aumentar el tamaño de la muestra, ¿qué más se puede hacer para que estos estudios sean más reproducibles?

Los estudios de asociación de todo el cerebro (BWAS, por sus siglas en inglés) poblacionales se utilizan para relacionar las diferencias interindividuales en las mediciones de neuroimagen estructural y funcional con los rasgos cognitivos y psiquiátricos. Pero estos estudios han tenido problemas de replicabilidad, a menos que se basen en tamaños de muestra de miles de personas. En un artículo publicado en *Nature*, **Kang et al** describen otros principios de diseño, como esquemas de muestreo que potencian la varianza interindividual, para mejorar la replicabilidad.

Solo en 2023, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos invirtieron alrededor de 1900 millones de dólares en investigación de neuroimagen (véase go.nature.com/48yzr6u). Hay dos megaestudios en curso: ABCD (*Adolescent Brain Cognitive Development*), que está recogiendo información como escáneres cerebrales de 12 000 niños estadounidenses longitudinalmente (a lo largo del tiempo); y el *UK Biobank*, que está acumulando datos neurológicos, genéticos y médicos de 100 000 ciudadanos del Reino Unido.

A diferencia de estos grandes proyectos, la mayoría de los BWAS anteriores han tenido menos de 100 participantes, con un tamaño de muestra medio de menos de 25. Por lo tanto, se produjo un pequeño pánico cuando varios informes de datos de megaestudios revelaron que los tamaños de efecto reales de BWAS (la fuerza de la relación entre una medición estructural o funcional del cerebro y un rasgo determinado) eran menores de lo que se creía anteriormente, lo que requiere tamaños de muestra de miles para ser replicables. Como sucedió en los primeros días de los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), que se utilizan para identificar vínculos entre variantes genéticas y rasgos observables, la combinación de muestras pequeñas, variabilidad de muestreo y sesgo de publicación había llevado a la presentación de informes inflados.

Hay consenso en que, en igualdad de condiciones, las muestras más grandes son mejores para los estudios de asociación de todo el genoma que las más pequeñas. Sin embargo, los altos costes de las neuroimágenes hacen imposible generar un tamaño de muestra de más de 1000 con la financiación proporcionada por una subvención de investigación estándar iniciada por el investigador. Los estudios de neuroimágenes que no son estudios de asociación de todo el genoma, como la resonancia magnética funcional clásica (fMRI), que rastrea las activaciones cerebrales vinculadas a las demandas de una tarea específica, pueden ser fiables cuando se promedian en decenas de personas, o incluso en un individuo, dada la repetición suficiente. Los estudios de mapeo de precisión en los que se toma una muestra del mismo individuo repetidamente o longitudinalmente (o ambas), mientras que se evitan los promedios de grupo y los análisis transversales (en los que se examinan los datos de una población representativa en un punto específico en el tiempo), han revelado principios de organización y plasticidad cerebral con un solo participante. ¿Significa esto que BWAS debe permanecer restringido a megaestudios de consorcios o muestras metaanalíticas como el *Lifespan Brain Chart Consortium* (LBCC, que consta de más de 100 estudios), mientras que los investigadores individuales deben escribir subvenciones para fMRI centrados en tareas y mapeo de precisión?

Para buscar características de diseño de BWAS que pudieran mejorar la replicabilidad en un tamaño de muestra dado, Kang et al. combinaron conjuntos de datos de proyectos como el *UK Biobank*, ABCD y LBCC, acumulando más de 100 000 escáneres cerebrales. Informan que los esquemas de muestreo que aumentan la varianza entre los participantes en una variable de interés (como la edad) pueden mejorar la replicabilidad de BWAS. La verdadera relación entre las variables (como la altura *versus* la edad) está determinada por la biología y podría, hipotéticamente, medirse con exactitud tomando muestras de todos los seres humanos, pero eso, por supuesto, no es realista. Sin embargo, sobremuestrear las colas de una distribución de interés en relación con su centro (en el caso del envejecimiento, por ejemplo, al inscribir solo a personas de 18 a 24 años y de 79 a 85), en promedio arrojará una medición estandarizada más grande del tamaño del efecto para un número dado de participantes, en comparación con muestrear por igual a lo largo de la distribución. Este enfoque debería traducirse directamente en una mayor probabilidad de replicación.

El muestreo longitudinal también tiende a mejorar la replicabilidad promedio, para un tamaño de muestra determinado, pero con varias salvedades. La más importante es que, en los diseños de muestreo longitudinal y repetido, los efectos dentro de los participantes y los efectos entre los participantes deben estimarse por separado. De no hacerlo, se podría reducir la replicabilidad si la varianza dentro de los participantes (por ejemplo, en las métricas cognitivas que son susceptibles a los cambios en el estado neurológico, como el sueño) no está vinculada a la varianza en las métricas de neuroimagen (como las medidas estructurales que no se ven afectadas por el sueño). Si se tiene en cuenta adecuadamente la varianza dentro de los participantes y entre los participantes, espaciar las mediciones repetidas más ampliamente en el tiempo mejora aún más los beneficios del muestreo longitudinal. Kang et al. muestran que la mayoría de los beneficios de un diseño longitudinal, para el caso específico de relacionar el envejecimiento con las métricas estructurales del cerebro, se lograron con solo dos puntos temporales.

La asombrosa cantidad de análisis reflexivos que Kang et al. llevaron a cabo en una gran cantidad de datos de neuroimagen pone de relieve principios más amplios para mejores estrategias de muestreo de BWAS. En primer lugar, los investigadores deben maximizar la varianza que les interesa. En segundo lugar, deben minimizar la varianza "molesta", que no es biológica ni clínicamente significativa (por ejemplo, el movimiento de la cabeza durante la exploración). En tercer lugar, deben saber de dónde proviene la varianza. ¿Se trata de una varianza entre participantes o de una varianza dentro de los participantes? La varianza dentro de los participantes puede deberse a cambios diarios en el estado neurológico (dormido *versus* bien descansado, por ejemplo) o a cambios constantes en escalas de tiempo más largas (con la edad, por ejemplo). La varianza también puede surgir de errores en la medición. En relación con las métricas funcionales, las estructurales tienen un menor error de medición y son menos susceptibles a los efectos del estado (como el sueño).

En el lado no cerebral de la ecuación BWAS, las variables también difieren en los efectos del desarrollo o el envejecimiento, el error de medición y la susceptibilidad a los cambios de estado. Por lo tanto, el diseño óptimo de BWAS no es una estrategia que se adapte a todos y aún depende de los detalles. También es importante tener en cuenta que el sobremuestreo de colas y los diseños longitudinales no protegen contra el riesgo de informar asociaciones exageradas entre cerebro y comportamiento. Los peligros de utilizar muestras estadísticamente insuficientes para BWAS siguen existiendo, pero para un tamaño de muestra determinado, estas estrategias de optimización de la varianza pueden aumentar aún más la probabilidad de replicación.

Tras los estudios que abogaban por muestras más grandes, este impresionante trabajo de Kang y sus colegas es un siguiente paso metodológico clave para hacer que BWAS sea más replicable. Todavía faltan otros hitos en el camino hacia las mejores prácticas de consenso para BWAS. Kang et al. aportan evidencia sólida a favor de esquemas de muestreo más complejos (sobremuestreo de colas y muestreo longitudinal), pero estos también podrían aumentar el coste por participante. Por ejemplo, el sobremuestreo de las colas requiere un conocimiento preexistente sobre la distribución subyacente, lo que en algunos casos requiere medir variables no cerebrales en una muestra más grande, de la que luego se puede hacer un submuestreo. Por lo tanto, es necesario calcular las compensaciones fiscales para diferentes esquemas de muestreo y otros parámetros de estudio para definir diseños de BWAS con la mejor posibilidad de hacer descubrimientos replicables por unidad de financiación.

Otra consideración clave al utilizar esquemas de muestreo de BWAS específicos es inflar o inducir accidentalmente correlaciones confusas entre variables que no están bajo investigación. Por ejemplo, al estudiar las asociaciones entre el peso corporal y el cerebro, sobremuestrear las colas extremas podría introducir trastornos alimentarios como un factor de confusión importante. Submuestrear el centro de una distribución podría ser contraproducente si algunas de las asociaciones cerebrales no son lineales (si la relación tiene forma de U, por ejemplo). Por lo tanto, los investigadores deben identificar todas las variables con fuertes asociaciones cerebrales que podrían actuar como factores de confusión si no se rastrean como parte del esquema de muestreo.

Los megaestudios de consorcios de neuroimagen y las muestras de megametanálisis ya han demostrado ser extremadamente valiosos y, si los GWAS son una indicación, seguirán creciendo. Los megaestudios que intentan lograr un muestreo representativo de la población subyacente para muchas variables simultáneamente tienen muchas ventajas. Pueden ser utilizados por una gran variedad de investigadores para investigar una gran variedad de preguntas que pueden responderse

mediante BWAS, incluidas algunas que no se habían considerado cuando se concibió el estudio. Por lo tanto, existe un equilibrio entre la ingeniería de muestras de BWAS para preguntas específicas y casos de uso general que son más susceptibles a la ciencia exploratoria.

Se recomiendan diseños longitudinales para el análisis de la masa corporal en el desarrollo y el envejecimiento, la progresión de enfermedades y el estudio de trastornos episódicos (como la depresión). El sobremuestreo de colas parece ser el más adecuado para el análisis de la masa corporal en cohortes clínicas, especialmente cuando ya se dispone de métricas clave no relacionadas con el cerebro. Aunque algunos podrían preguntarse si los esquemas de muestreo más complejos son similares a la manipulación de P (para lograr una significación estadística falsa) u otras prácticas de investigación cuestionables que inflan los tamaños de los efectos informados, los hallazgos descritos por Kang y sus colegas, si se aplican correctamente, pueden hacer lo contrario. Permiten a los investigadores comprender las contribuciones de los diferentes aspectos del diseño experimental a la señal verdadera.

Kang et al. están abriendo la puerta a muestras especializadas de análisis de la masa corporal (cohortes longitudinales y clínicas), pero los costes adicionales de trabajar con pacientes y las exploraciones repetidas probablemente harán que los presupuestos superen la financiación estándar para las subvenciones iniciadas por los investigadores. Por lo tanto, el trabajo en equipo parece ser un requisito para generar muestras adecuadas de análisis de la masa corporal. Para los investigadores que aún no forman parte de un equipo de BWAS, todavía existe la posibilidad de realizar un mapeo de precisión en muestras pequeñas, que también ha demostrado ser extremadamente fructífero.

En cuanto a los BWAS de muestras pequeñas, los investigadores no deberían caer en el sesgo cognitivo humano de considerar que las muestras pequeñas son más representativas de lo que son. En cambio, deben hacer caso a los psicólogos Amos Tversky y Daniel Kahneman, quienes en 1971 advirtieron a los científicos que aceptaran que, a veces, “simplemente no tiene sentido realizar el estudio a menos que... se multiplique el tamaño de la muestra”.

Roselyne J. Chauvin & Nico U. F. Dosenbach. Design tips for reproducible studies linking the brain to behaviour. Nature, 27 Nov, 2024. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-03650-5.

Kang, K., Seidlitz, J., Bethlehem, R.A.I. et al. Study design features increase replicability in brain-wide association studies. Nature (2024). https://doi.org/10.1038/s41586-024-08260-9

La inervación simpática específica de cada órgano define las funciones viscerales

El sistema nervioso autónomo organiza las funciones del cerebro y el cuerpo a través de las vías simpáticas y parasimpáticas. Sin embargo, nuestra comprensión del sistema autónomo, especialmente del sistema simpático, a nivel celular y molecular es muy limitada. **Tongtong Wang, Bochuan Teng, Dickson R. Yao, Wei Gao y Yuki Oka** muestran representaciones topológicas de órganos viscerales individuales en el complejo ganglionar simpático abdominal mayor. Mediante análisis transcriptómicos multimodales, identificaron poblaciones simpáticas molecularmente distintas en los ganglios mesentéricos superiores y celíacos (CG-SMG). Cabe destacar que las poblaciones individuales de CG-SMG exhiben proyecciones axónicas selectivas y mutuamente excluyentes hacia los órganos viscerales, que se dirigen al tracto gastrointestinal o a áreas secretoras, incluido el páncreas y el tracto biliar. Este patrón de inervación combinatoria sugiere una segregación funcional entre diferentes poblaciones de CG-SMG. De hecho, estos experimentos de perturbación neuronal demostraron que una clase de neuronas regula el tránsito gastrointestinal y otra clase de neuronas controla la digestión y la secreción de glucagón independientemente de la motilidad intestinal. Estos resultados revelan la diversidad molecular del sistema simpático y sugieren una regulación modular de las funciones de los órganos viscerales por parte de las poblaciones simpáticas.

Wang, T., Teng, B., Yao, D.R. et al. Organ-specific sympathetic innervation defines visceral functions. Nature (2024). https://doi.org/10.1038/s41586-024-08269-0

El estrés puede embotar nuestra capacidad para la alegría

Los científicos identifican los circuitos cerebrales vinculados a la resiliencia o la vulnerabilidad a la adversidad, que afectan la búsqueda de placer de un animal estresado.

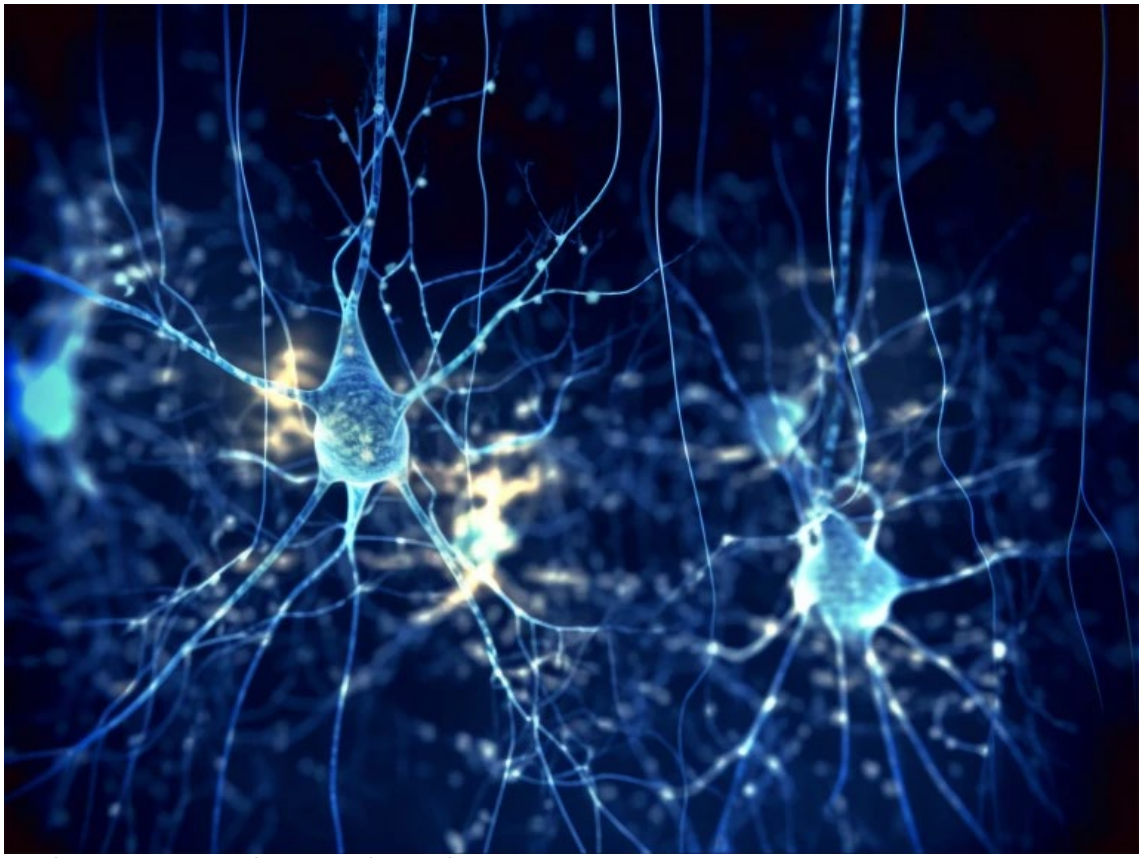
La falta de alegría provocada por el estrés crea una firma cerebral distintiva, según una investigación en ratones. El estudio también revela un patrón cerebral que parece conferir resiliencia al estrés, y otro que hace que los animales estresados sean menos propensos a sentir placer, un síntoma central de la depresión. Estos hallazgos, publicados en *Nature*, ofrecen pistas sobre cómo el cerebro da lugar a la anhedonia, una resistencia al disfrute y al placer. Los resultados también proporcionan una nueva vía para tratar la afección, si los hallazgos se validan en humanos.

Más del 70% de las personas con depresión severa sufren anhedonia, que también es común en quienes padecen esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas. El síntoma es notoriamente difícil de tratar, incluso en quienes toman medicamentos.

Para entender cómo el cerebro da lugar a la anhedonia, Mazen Kheirbek, un neurocientífico de sistemas de la Universidad de California en San Francisco, y sus colegas estudiaron ratones que habían sido sometidos a estrés por exposición a ratones más grandes y agresivos. Por lo general, los ratones son golosos y prefieren el agua azucarada al agua simple si se les da la opción. Pero algunos ratones estresados prefirieron el agua simple, lo que Kheirbek y sus colegas interpretaron como una versión roedora de la anhedonia. Otros ratones sometidos al mismo estrés prefirieron el agua azucarada. Los autores etiquetaron a estos animales como “resilientes”. Los investigadores monitorizaron las neuronas en la amígdala y el hipocampo, dos regiones cerebrales importantes para procesar las emociones, en ratones que estaban decidiendo entre agua azucarada y agua normal después de una exposición previa al estrés. Los ratones resilientes tenían una comunicación sólida entre la amígdala y el hipocampo, mientras que en los animales susceptibles a la anhedonia, la comunicación entre las dos áreas cerebrales estaba fragmentada. Para mejorar la comunicación desarticulada en los ratones susceptibles, los investigadores inyectaron a los roedores compuestos que hicieron que las neuronas en las áreas objetivo se activaran con mayor frecuencia. Estos animales optaron por el agua azucarada con más frecuencia que antes de las inyecciones, y su actividad cerebral fue más similar a la de los ratones resilientes.

Rose Bagot, neurocientífica de la Universidad McGill en Montreal, Canadá, que no participó en el estudio, dice que los datos dejan claro que existe una diferencia en la forma en que los ratones resilientes y susceptibles procesan la información sobre las recompensas. “La gente suele pensar de manera simplista que la anhedonia es la incapacidad de experimentar placer, pero este estudio demuestra que tiene más que ver con los cambios en la capacidad de utilizar la información sobre las recompensas para guiar la conducta”.

La comprensión de estos patrones de activación neuronal también ha permitido discernir qué animales tenían antecedentes de estrés. En ratones en reposo, la actividad espontánea en una parte específica de la amígdala era una señal de un trauma pasado. Los autores afirman que esto podría servir como un biomarcador del estrés que sería más fiable que el comportamiento, como la disminución del apetito, por sí solo.



Credit: Juan Gaertner/Science Photo Library

Max Kozlov. Nature 636, 285-286 (2024). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-03958-2

Xia, F. et al. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-024-08241-y (2024).

Circuito cerebral que vincula las señales de hambre con los movimientos de la mandíbula al comer

Un circuito neuronal simple conecta una hormona que induce la saciedad con los movimientos de alimentación, incluidos masticar y morder. Las señales de hambre activan neuronas en el núcleo arqueado del hipotálamo. Estas se proyectan a neuronas en el hipotálamo ventromedial, que, a su vez, regulan otras neuronas en el área perimesencefálica del trigémino que controlan los músculos necesarios para la alimentación.

En los vertebrados, incluidos los humanos, las conductas involucradas en la alimentación están estrechamente controladas por circuitos neuronales que detectan las reservas de energía de un animal y regulan el consumo de alimentos en consecuencia. Estos circuitos aseguran que el peso corporal se mantenga relativamente estable durante largos períodos de tiempo, a pesar de las fluctuaciones asociadas con comer más o menos de lo habitual (durante las celebraciones, por ejemplo, o después de hacer dieta, lo que, por lo tanto, tiende a no ser exitoso para mantener la pérdida de peso). En 1906, el ganador del Premio Nobel Charles Sherrington planteó la hipótesis de que las conductas complejas están reguladas por circuitos similares a reflejos que son modulados por centros cerebrales superiores. Para ilustrar esto, consideró una tos, que se controla mediante un reflejo simple pero que también se puede suprimir conscientemente. Para determinar si la conducta alimentaria se puede controlar de manera similar, los autores propusieron definir la arquitectura de un circuito neuronal que vincula las señales de hambre con las salidas motoras relacionadas con la alimentación.

Estudios anteriores han demostrado que las mutaciones en un factor de crecimiento neuronal llamado factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o en su receptor, la tirosina quinasa B (TrkB), pueden

causar obesidad grave en las personas. Sin embargo, los circuitos anatómicos en el cerebro que son responsables de estos efectos no han sido claros. Por lo tanto, buscaron una población de neuronas que expresaran BDNF que se active cuando los animales se vuelven obesos, planteando la hipótesis de que estas neuronas generalmente actúan para suprimir la alimentación y prevenir el aumento de peso. En consonancia con informes anteriores, descubrieron que las neuronas que expresaban BDNF se activaban específicamente en el hipotálamo ventromedial (VMH). Las lesiones en el VMH causan obesidad en animales y humanos, y se lo conoce como un centro de saciedad. Demostraron que la activación de estas neuronas VMHBDNF en ratones (utilizando técnicas optogenéticas modernas) reducía la ingesta de alimentos y el peso corporal, mientras que su inhibición tenía el efecto opuesto.

A continuación, intentaron establecer qué información reciben estas neuronas y cómo controlan la ingesta de alimentos. Mapearon las entradas y salidas de las neuronas VMHBDNF y descubrieron que reciben entradas directas de neuronas que detectan señales de hambre, incluida la leptina, una hormona que suprime el hambre producida por las células grasas. Las neuronas VMHBDNF, a su vez, se proyectan directamente a un centro del tronco encefálico llamado área trigémina perimesencefálica (pMe5), que controla los músculos necesarios para el consumo de alimentos. Los animales con daño en la región pMe5 no pueden consumir alimentos sólidos y mueren a menos que se les suministren nutrientes líquidos. Descubrieron que, cuando no había comida disponible, silenciar las neuronas VMHBDNF hacía que los ratones mordieran y masticaran un bloque de madera (o cualquier cosa que estuviera cerca) como si intentaran comérselo. La identificación de un circuito simple de tres neuronas que regula el consumo de alimentos respalda la hipótesis de Sherrington de que incluso los comportamientos complejos pueden ser controlados por circuitos similares a los reflejos. Otro premio Nobel, Niko Tinbergen, propuso que los comportamientos instintivos están controlados por un conjunto jerárquico de centros cerebrales que regulan secuencias de comportamiento a través de la activación de generadores de patrones e impulsores de movimientos musculares coordinados. Los datos actuales sugieren que las neuronas en pMe5 cumplen esta función para la alimentación. Tinbergen también sugirió que la activación de un comportamiento inhibe los centros cerebrales que regulan los comportamientos competitivos. En consonancia con este estudio, descubrieron que la inhibición de las neuronas VMHBDNF suprimía las interacciones sociales entre ratones. Estos hallazgos podrían brindar una oportunidad para comprender cómo los animales seleccionan un comportamiento innato con exclusión de otros.

Las neuronas productoras de BDNF también expresan glutamato, un neurotransmisor activador clave. Sin embargo, el papel de estas dos señales (BDNF y glutamato) en la función neuronal no está claro. El glutamato es un neurotransmisor químico clásico de acción rápida; Por el contrario, el BDNF puede cambiar la fuerza de las conexiones neuronales, pero aún queda por determinar cómo regula la actividad neuronal en el circuito.

Estos hallazgos proporcionan un marco potencial para comprender cómo se regula la conducta alimentaria. Aunque los autores han demostrado cómo las señales de hambre interoceptivas (internas) pueden controlar la alimentación, las entradas sensoriales, emocionales y cognitivas también afectan el consumo, según Christin Kosse y Jeffrey Friedman, de la Universidad Rockefeller, en Nueva York.

Kosse, C. et al. A subcortical feeding circuit linking an interoceptive node to jaw movement. Nature 636, 151–161 (2024).

La nueva (y controvertida) imagen de la neurona

Un estudio controvertido redefine la imagen clásica de la neurona. Las imágenes de grano fino de las células cerebrales de ratones sugieren una “perla” de axones que los investigadores creen que puede ayudar con la señalización.

Si abres cualquier libro de texto de neurociencia, la representación de una neurona será más o menos la misma: un cuerpo celular con forma de ameba que emite una hebra larga y gruesa. Esa hebra es el axón, que conduce señales eléctricas a terminales donde la célula se comunica con otras neuronas. Los axones se han representado durante mucho tiempo como lisos y cilíndricos, pero un nuevo

estudio de neuronas de ratones desafía esa visión. En cambio, sugiere que su forma natural se parece más a un collar de perlas. Aún más provocativo, los autores proponen que esas protuberancias nacaradas sirven como botones de control, que influyen en la rapidez y precisión con la que la célula dispara sus señales.

El estudio, publicado hoy en *Nature Neuroscience*, debería cambiar "al 100%" la forma en que hemos estado pensando sobre las neuronas y sus señales, dice el autor principal **Shigeki Watanabe**, un neurocientífico molecular de la Universidad John Hopkins. Algunos externos están de acuerdo. Los hallazgos son "muy significativos y creo que han sido pasados por alto durante bastante tiempo", dice el biólogo evolutivo Pawel Burkhardt de la Universidad de Bergen, quien recientemente detectó estructuras de perla similares en neuronas de pequeños invertebrados marinos conocidos como medusas peine. Sin embargo, varios expertos en el campo cuestionan los hallazgos. Algunos citan posibles efectos de confusión del método de preparación y congelación utilizado para preservar las células antes de la toma de imágenes. Y algunos dudan de que el trabajo cambie por completo lo que se sabe sobre la verdadera forma del axón. "Creo que es cierto que [el axón] no es un tubo perfecto, pero tampoco es solo este tipo de acordeón lo que muestran", dice el neurocientífico Christophe Leterrier de la Universidad de Aix-Marsella, quien llama al estudio "una adición controvertida a la literatura".

Desde mediados de los años 60, los microscopistas han observado que los axones pueden contraerse y formar bolitas cuando están enfermos o sometidos a otro tipo de estrés. Leterrier ha llamado a estas bolitas temporales "bolas antiestrés para el cerebro" y ha encontrado pruebas de que impiden que el daño celular se propague. Otros estudios sugieren que incluso los axones normales se abultan temporalmente cuando la carga que viaja hacia y desde el núcleo celular forma un atasco, como el elefante que se abulta dentro del cuerpo de una boa en el libro infantil El Principito.

Pero Jacqueline Griswold, una estudiante de posgrado en el laboratorio de Watanabe, descubrió algo diferente en neuronas de ratón preservadas con una técnica llamada congelación a alta presión. El método, dice, puede preservar "la estructura fina de partes muy, muy pequeñas de las células" mejor que los fijadores químicos que se utilizan normalmente en microscopía. Aplicó la técnica tanto a neuronas de ratón cultivadas en una placa como a muestras de cortes superdelgados de cerebro de ratón adulto y embrionario. (El equipo estudió un subconjunto de neuronas que no están mielinizadas, lo que significa que no están envueltas en una capa externa de grasa aislante que puede limitar la forma del axón).

Usando un microscopio electrónico, notó pequeñas perlas espaciadas uniformemente de unos 200 nanómetros de diámetro a lo largo de los axones del ratón. Las manchas eran más pequeñas y estaban espaciadas de manera más regular que las pelotas antiestrés de Leterrier, y no contenían nada, lo que sugiere que no eran resultado de atascos de tráfico celular.

El descubrimiento se hace eco de otros: Watanabe había notado axones perlados similares en gusanos redondos en 2013, pero no investigó más, y Burkhardt los vio recientemente en medusas peine. Griswold también dice que vio perlas axónicas en tejido cerebral humano procesado con congelación a alta presión, aunque ella y sus colegas aún no han publicado ese hallazgo.

"La forma [perlada] en sí no es sorprendente", dice Pramod Pullarkat, un biofísico del Instituto de Investigación Raman. Ha estudiado las fuerzas involucradas en la formación de perlas axónicas, y dice que un creciente cuerpo de investigación sugiere que esta forma puede aparecer debido a la "inestabilidad perlada", un fenómeno físico por el cual una vesícula cilíndrica bajo tensión se arruga.

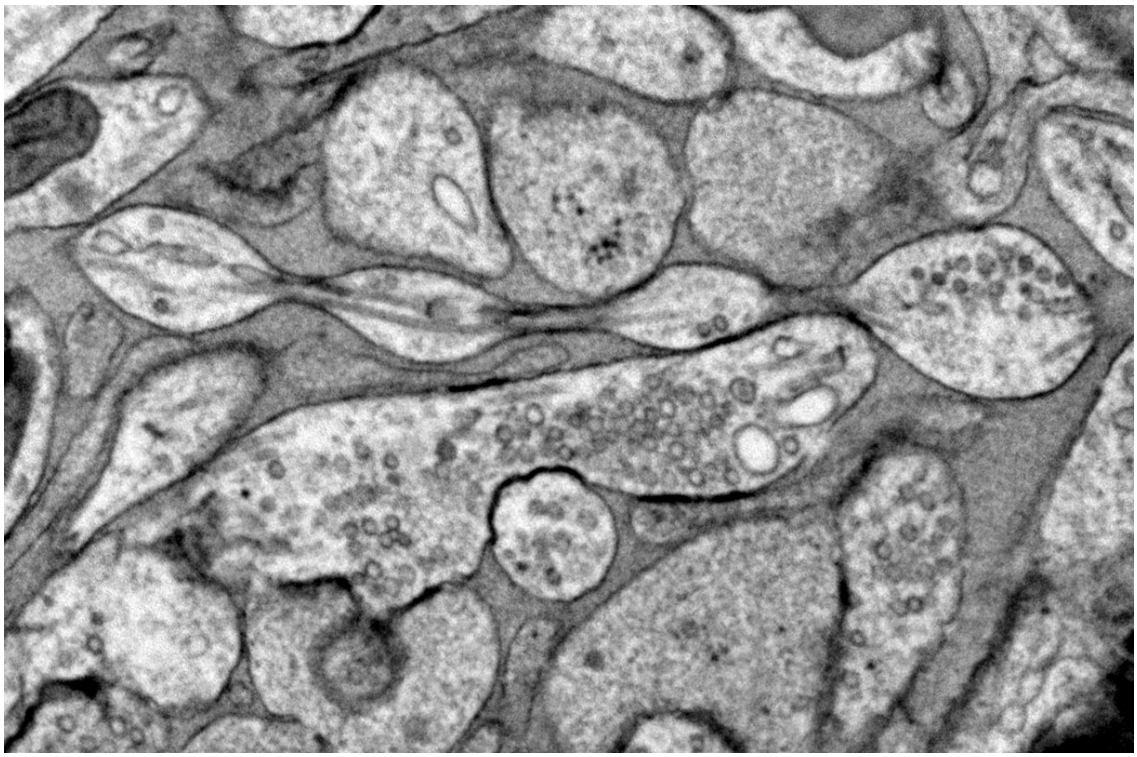
El fenómeno de la formación de perlas probablemente se conserve durante millones de años, dice Burkhardt. Watanabe cree que el efecto perlado probablemente tenga un propósito funcional, y los nuevos experimentos ofrecen una pista.

La ve*loci*dad a la que viaja una señal eléctrica a lo largo de un axón depende de una compleja interacción entre su forma, diámetro y patrón perlado. El equipo de Watanabe modeló matemáticamente esta interacción y también registró la ve*loci*dad de conducción de la señal en neuronas reales de ratones con diferentes grados de efecto perlado. En ambos casos, descubrieron que las señales eran más lentas cuando las perlas de los axones eran más pequeñas y estaban más espaciadas, mientras que un mayor espaciamiento entre las perlas conducía a señales más rápidas. Esto sugiere que el cerebro puede cambiar la forma sutil de las neuronas para mejorar la señalización

cuando necesita calcular una gran cantidad de información, dice Watanabe. Pero aún no está claro cómo exactamente podría controlar el efecto perlado el cerebro.

"La morfología de los axones en animales vivos está sujeta a un cambio constante y dinámico", dice el neurocientífico Tong Wang de la Universidad Tecnológica de Shanghai, que ha estudiado el efecto perlado en neuronas enfermas. A ella no le sorprende que las perlas axónicas puedan afectar la conducción de señales y califica el hallazgo como un descubrimiento "convincente" que se suma a los mecanismos que hacen que el cerebro sea tan adaptable. Pero otros expertos sostienen que las perlas que detectó el equipo de Watanabe son un efecto secundario del daño celular. "Si bien la congelación rápida es un proceso extremadamente rápido, algo puede suceder durante la manipulación de la muestra que también cause la formación de perlas", dice el neurocientífico Pietro De Camilli de la Facultad de Medicina de Yale, que no participó en el estudio. El biólogo celular John Heuser de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis también cree que la formación de perlas es un artefacto del proceso de preparación. Sin embargo, Griswold dice que también documentó perlas en neuronas vivas obtenidas por imágenes con una técnica que no requiere ni congelación ni fijadores químicos. Y demostró que el paraformaldehído utilizado para preparar muestras para la microscopía estándar introduce sus propios artefactos: su aplicación hace que las perlas desaparezcan. Eso podría explicar por qué estudios anteriores documentaron una forma más cilíndrica.

En última instancia, estos hallazgos “abren la puerta” para una mejor comprensión de todos los diferentes tipos de perlas axónicas, dice el biofísico Joshua Zimmerberg de los Institutos Nacionales de Salud. Pero para él, la gran pregunta sigue abierta. “‘¿Afecta [la formación de perlas] a mis procesos de pensamiento?’ —Eso es lo que a todos les gustaría saber”. Sin una manera de observar las estructuras de grano fino de las neuronas mientras están activas en un cerebro humano vivo, “no tenemos tecnología lo suficientemente potente para responderla directamente”, dice Zimmerberg. Por ahora, el trabajo del equipo de Watanabe es “lo más cercano que se puede conseguir”.



Imágenes microscópicas de neuronas de ratón preservadas con una técnica llamada congelación a alta presión revelaron una estructura en forma de collar de perlas que los investigadores creen que podría ser la forma natural de las células. Quan Gan y Mitsuo Suga

Sofia Quaglia. Science, 2 Dec 2024. doi: 10.1126/science.z10ep9h.

Un circuito cerebral neuroendocrino controla cuándo las larvas de peces están listas para eclosionar

Para las especies que ponen huevos (ovíparas), el momento de la eclosión es fundamental para la supervivencia de las crías. Los mecanismos que regulan este proceso en los peces, el grupo más numeroso de vertebrados ovíparos, responden a señales tanto internas como externas, pero los detalles no se comprenden bien. Gajbhiye et al informan sobre una vía de señalización neuroendocrina que activa la eclosión en el pez cebra. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) producida en las neuronas del hipotálamo en el cerebro del pez viaja a la glándula de eclosión a través del sistema circulatorio, lo que desencadena la liberación de enzimas que disuelven la envoltura protectora del huevo que encapsula al embrión. Esta actividad de eclosión recién descubierta para el neuropéptido hipotalámico plantea preguntas sobre la evolución y el desarrollo de la regulación de la liberación de TRH y sus funciones.

Deodatta S. Gajbhiye, Genevieve L. Fernandes, Itay Oz, Yuni Nahmias y Matan Golan demuestran cómo un circuito neurohormonal transitorio controla la eclosión en peces. La eclosión de animales jóvenes a partir de huevos suele programarse para que se produzca en condiciones favorables. Sin embargo, los mecanismos cerebrales subyacentes a la integración de las entradas sensoriales utilizadas para determinar el momento de la eclosión y los circuitos neuronales implicados en la eclosión siguen siendo esquivos. Gajbhiye et al estudiaron la eclosión en teleósteos, demostrando que la hormona liberadora de tirotropina (Trh) es el factor neuroendocrino responsable de desencadenar la eclosión. La Trh liberada en el torrente sanguíneo desde el hipotálamo de embriones de peces desencadenó directamente la liberación de las proteasas necesarias para la disolución del corion de la glándula de eclosión para que la larva pueda escapar del huevo. Estos resultados dilucidan el mecanismo neuronal que controla uno de los eventos más críticos en las especies ovíparas, según Mattia Maroso.

Para provocar la eclosión, las neuronas Trh forman un circuito transitorio que deposita el péptido en la circulación del embrión. La Trh también activa la eclosión en una especie de pez lejanamente relacionada que se separó hace más de 200 millones de años. Estos resultados revelan un circuito neuroendocrino conservado evolutivamente que controla un evento vital importante en especies de peces ovíparos.

Francesco Argenton and Yoav Gothilf. How the brain hatches an escape. Science, 5 Dec 2024, Vol 386, Issue 6726. pp. 1090-1091. DOI: 10.1126/science.adu0649

Deodatta S. Gajbhiye et al. A transient neurohormonal circuit controls hatching in fish. Science, 5 Dec 2024, Vol 386, Issue 6726, pp. 1173-1178, DOI: 10.1126/science.ado8929.

Potentes antagonistas y agonistas de la superfamilia TNFR

En la actualidad existen varios enfoques para el diseño *de novo* de proteínas de unión a proteínas, pero controlar la especificidad y lograr altas afinidades mediante el diseño computacional sigue siendo un gran desafío. **Glögl et al** utilizaron RFdiffusion, un programa de diseño basado en RosettaFold que optimiza los diseños a partir de ruido aleatorio, para diseñar aglutinantes para el receptor del factor de necrosis tumoral, una proteína objetivo desafiante. Los autores lograron una afinidad picomolar baja para un aglutinante monomérico utilizando un paso de difusión parcial después de la generación inicial del diseño. También establecieron la exquisita especificidad de los diseños producidos con este método y demostraron que podían reorientar los diseños a otros miembros de la familia de receptores. Estos resultados demuestran la capacidad de las herramientas de diseño de proteínas actuales para generar proteínas de unión a proteínas específicas y de alta afinidad para su uso en biología y, potencialmente, como terapias.

A pesar de los avances en el diseño de proteínas de unión a proteínas, la correspondencia de forma de los diseños con los objetivos es menor que en muchos complejos proteicos nativos, y los esfuerzos de diseño han fracasado para el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1) y otros objetivos proteicos con superficies relativamente planas y polares. Matthias Glögl y colegas plantearon la

hipótesis de que la difusión libre a partir de ruido aleatorio podría generar aglutinantes de forma coincidente para objetivos desafiantes y probaron este enfoque en TNFR1. Obtuvieron diseños con baja afinidad picomolar cuya especificidad se puede cambiar completamente a otros miembros de la familia mediante difusión parcial. Los diseños funcionan como antagonistas o como superagonistas cuando se presentan a una valencia más alta para OX40 y 4-1BB. La capacidad de diseñar antagonistas y agonistas de alta afinidad y alta especificidad para objetivos farmacológicamente importantes *in silico* presagia una era venidera en el diseño de proteínas en la que los aglutinantes se crean mediante computación en lugar de inmunización o enfoques de detección aleatorios.

Matthias Glögl et al. Target-conditioned diffusion generates potent TNFR superfamily antagonists and agonists. Science, 5 Dec 2024, Vol 386, Issue 6726, pp. 1154-1161. DOI: 10.1126/science.adp1779

Diversidad locomotora de los homínidos contemporáneos

Las huellas en Kenia muestran que el bipedalismo de los homínidos tuvo una historia evolutiva compleja. Este año se cumple el 50 aniversario del descubrimiento del famoso esqueleto de "Lucy" en Etiopía. Extraordinariamente conservada y datada de hace 3,2 millones de años (Ma), "Lucy" confirmó que la capacidad de caminar sobre dos piernas (bipedalismo), no un cerebro grande o dientes pequeños, fue una de las primeras adaptaciones importantes de los homínidos. En los siguientes 50 años, el número de especies de homínidos aceptadas se triplicó, y varios estudios revelaron diferentes tipos de bipedalismo en los homínidos. Sin embargo, no quedó claro si estos tipos distintos de locomoción ocurrieron simultáneamente y en el mismo lugar. Hatala et al describen huellas de 1.5 Ma de dos especies de homínidos en el sitio de Koobi Fora, Kenia, que indican diferentes tipos de bipedalismo en el mismo momento y lugar. Los hallazgos ayudan a dilucidar la compleja historia evolutiva de la locomoción de los homínidos y sugieren que diferentes homínidos pueden haber interactuado en diferentes hábitats.

Durante gran parte del Plioceno y el Pleistoceno, varias especies de homínidos coexistieron en las mismas regiones del este y el sur de África. Debido a las limitaciones del registro fósil esquelético, las preguntas sobre sus interacciones interespecíficas siguen sin respuesta. Hatala et al informan del descubrimiento de huellas (de unos 1.5 millones de años de antigüedad) en Koobi Fora, Kenia, que proporcionan la primera evidencia de dos patrones diferentes de bipedalismo de homínidos del Pleistoceno que aparecen en la misma superficie de huella. Nuevos análisis muestran que esto se observa repetidamente en varios sitios contemporáneos en la cuenca oriental de Turkana. Estos datos indican una relación simpátrica entre *Homo erectus* y *Paranthropus boisei*, lo que sugiere que los hábitats de los márgenes de los lagos eran importantes para ambas especies y destaca la posible influencia de los distintos niveles de coexistencia, competencia y partición de nichos en la evolución humana.

William E. H. Harcourt-Smith. Science, 28 Nov 2024. Vol. 386, número 6725, pp. 969-970. DOI: 10.1126/science.adt8033.

Hatala, K. G., Roach, N. T., Behrensmeyer, A. K., Falkingham, P. L., Gatesy, S. M., Williams-Hatala, E. M., ... & Leakey, L. N. (2024). Footprint evidence for locomotor diversity and shared habitats among early Pleistocene hominins. Science, 386(6725), 1004-1010.

euroespes health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

La artemisinina inhibe la ferroptosis neuronal en modelos de enfermedad de Alzheimer al actuar sobre KEAP1

La ferroptosis, una forma de muerte celular caracterizada por la peroxidación lipídica, está implicada en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA). Estudios recientes han demostrado que un fármaco antipalúdico de primera línea, la artemisinina, es eficaz para contrarrestar la patología de la EA. **Peng-xi Deng, Marta Silva, Na Yang, Qing Wang, Xin Meng, Ke-qiang Ye, Hong-chang Gao y Wen-hua Zheng** investigaron el efecto protector de la artemisinina contra la ferroptosis neuronal y los mecanismos subyacentes. En las células HT22 del hipocampo, el pretratamiento con artemisinina protegió de forma dependiente de la dosis contra la muerte celular inducida por Erastin con un valor de EC50 de 5.032 µM, comparable al inhibidor de la ferroptosis ferrostatina-1 (EC50 = 4.39 µM). Demostraron que la artemisinina (10 µM) aumentó significativamente la translocación nuclear de Nrf2 y aumentó la expresión de SLC7A11 y GPX4 en las células HT22. La inhibición de Nrf2, SLC7A11 o GPX4 impidió la acción protectora de la artemisinina, lo que indica que su efecto antiferroptosis está mediado por la vía Nrf2-SLC7A11-GPX4. El análisis de acoplamiento molecular y co-inmunoprecipitación (Co-IP) reveló que la artemisinina se une competitivamente con KEAP1, promoviendo la disociación del complejo KEAP1-Nrf2 e inhibiendo la ubiquitinación de Nrf2. La inyección intrahipocampal de imidazol-cetona-erastina (IKE) indujo ferroptosis en ratones acompañada de déficits cognitivos evidenciados por una menor preferencia por la exploración de nuevos objetos y nuevas ubicaciones de objetos en las pruebas NOR y NOL. La artemisinina (5, 10 mg/kg, i.p.) inhibió de forma dosis-dependiente la ferroptosis inducida por IKE en la región CA1 del hipocampo y mejoró los deterioros del aprendizaje y la memoria. Además, demostraron que la artemisinina revirtió la ferroptosis, la peroxidación lipídica y la depleción de glutatión inducidas por Aβ1-42 en células HT22, neuronas hipocampales primarias y ratones 3×Tg a través de la vía KEAP1-Nrf2. Estos resultados demuestran que la artemisinina es un nuevo inhibidor de la ferroptosis neuronal que se dirige a KEAP1 para activar la vía Nrf2-SLC7A11-GPX4.

Deng, Px., Silva, M., Yang, N. et al. Artemisinin inhibits neuronal ferroptosis in Alzheimer's disease models by targeting KEAP1. Acta Pharmacol Sin (2024). https://doi.org/10.1038/s41401-024-01378-6

Efectos neuroprotectores y procognitivos transmisibles a largo plazo de la mutación islandesa 1–42 beta-amiloide con A2T en un modelo murino de enfermedad de Alzheimer

La hipótesis de la cascada amiloide supone que el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) está impulsado por un ciclo que se perpetúa a sí mismo, en el que la acumulación de β-amiloide (Aβ) conduce a la patología de Tau y a daños neuronales. Se identificó una mutación particular (A673T) de la proteína precursora amiloide (APP) entre la población islandesa. Proporciona un efecto protector contra el deterioro cognitivo relacionado con el Alzheimer y la edad. Esta mutación de APP conduce a la producción reducida de Aβ con cambio de A2T (posición en la secuencia del péptido) (Aβice). Además, Aβice tiene la capacidad de formar heterodímeros protectores en asociación con Aβ de tipo salvaje. A pesar del interés emergente en Aβice durante la última década, el impacto de Aβice en eventos asociados con la cascada amiloide nunca ha sido informado. Primero, los efectos de Aβice se evaluaron *in vitro* mediante electrofisiología en cortes de hipocampo y mediante el estudio de la morfología de la sinapsis en neuronas corticales. **Marina Célestine, Muriel Jacquier-Sarlin, Eve Borel, Fanny Petit, Fabien Lante, Luc Bousset, Anne-Sophie Hérard, Alain Buisson y Marc Dhenain** muestran que Aβice protege contra la sinaptotoxicidad mediada por Aβ endógeno. En segundo lugar, como varios estudios han señalado que una única administración intracerebral de Aβ puede empeorar la

deposición de Aβ y las funciones cognitivas varios meses después de la inoculación, evaluaron *in vivo* los efectos a largo plazo de una única inoculación de Aβice o Aβ-wild-type (Aβwt) en el hipocampo de ratones transgénicos (APPswe/PS1dE9) que sobreexpresan el péptido Aβ1-42. Curiosamente, descubrieron que la única inoculación intrahipocampal de Aβice a ratones rescató la densidad sináptica y las pérdidas de memoria espacial cuatro meses después de la inoculación, en comparación con la inoculación de Aβwt. Aunque la carga de Aβ no se moduló con la infusión de Aβice, la cantidad de placas neuríticas Tau-positivas se redujo significativamente. Finalmente, se detectó una menor fagocitosis por parte de la microglía de compuestos postsinápticos en los animales inoculados con Aβice, lo que puede explicar en parte la mayor densidad de sinapsis en los animales Aβice. Así, un único evento como la inoculación de Aβice puede mejorar el destino de la patología y el fenotipo asociados a la EA en ratones varios meses después del evento. Estos resultados abren campos inesperados para desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras contra la EA.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más extendida de demencia en el mundo. Se caracteriza por la acumulación intracerebral de ensamblajes proteínicos anormales hechos de péptidos amiloide-β (Aβ) y proteínas Tau. Los péptidos Aβ surgen de la escisión proteolítica de la proteína precursora amiloide (APP), dando lugar a monómeros de Aβ que se agregan progresivamente para formar depósitos fibrilares de Aβ (placas de Aβ). Las formas más comunes de Aβ que se encuentran en el cerebro son Aβ1-40 y Aβ1-42 que tienen 40 y 42 aminoácidos, respectivamente. Aβ1-42 es más propensa a la agregación que Aβ1-40. Las placas de Aβ pueden estar rodeadas de agregados de Tau hiperfosforilados dentro de las neuritas y se denominan placas neuríticas. La EA también se caracteriza por una disfunción sináptica progresiva que conduce a déficits cognitivos.

La secuenciación del genoma completo de la población islandesa reveló una mutación islandesa (APPA673T o APPice) que protege contra la EA. La sustitución de alanina por treonina en el codón 673 del gen APP se produce dentro de la secuencia de Aβ cerca del sitio de escisión de la APP por la β-secretasa. El Aβ producido muestra un cambio de A2T (posición en la secuencia del péptido). Una hipótesis ampliamente propuesta para explicar el efecto protector de esta mutación es que cambia el procesamiento de la APP de la vía amiloidogénica a la no amiloidogénica, lo que conduce a una producción reducida de Aβ tóxica. También se ha sugerido que el Aβ con mutación islandesa puede formar heterodímeros de Aβ con Aβ de tipo salvaje y retrasar la agregación de péptidos Aβ. A pesar del interés emergente en el Aβ con mutación islandesa durante la última década, nunca se han informado sus impactos en los deterioros sinápticos y en los eventos asociados con la cascada amiloide.

Célestine, M., Jacquier-Sarlin, M., Borel, E. et al. Transmissible long-term neuroprotective and pro-cognitive effects of 1–42 beta-amyloid with A2T icelandic mutation in an Alzheimer's disease mouse model. Mol Psychiatry 29, 3707–3721 (2024). https://doi.org/10.1038/s41380-024-02611-8

Tlr7 impulsa las diferencias sexuales en la desmielinización relacionada con la edad y la enfermedad de Alzheimer

La desmielinización, un proceso observado en el envejecimiento y los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad, ha mostrado sesgos sexuales tanto en la incidencia como en la gravedad. **Lopez-Lee et al.** estudiaron los mecanismos que sustentan estas diferencias basadas en el sexo en ratones utilizando transcriptómica de núcleo único, transcriptómica espacial y análisis funcionales. El gen Tlr7 ligado al cromosoma X determinó las diferencias sexuales en la desmielinización, y su agotamiento o inhibición redujo las diferencias sexuales y protegió contra la desmielinización en un modelo de ratón de desmielinización mediada por tau. Estos resultados contribuyen a dilucidar los mecanismos que median las diferencias sexuales en los trastornos neurológicos.

La desmielinización, o pérdida de mielina, ocurre naturalmente con el envejecimiento, pero empeora en varias enfermedades neurodegenerativas. Muchas de estas enfermedades, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA), muestran diferencias sexuales en la prevalencia. Sin embargo, no está claro si la

desmielinización en el envejecimiento o la neurodegeneración está sesgada por el sexo. Los impulsores primarios del sexo biológico incluyen las hormonas gonadales y los cromosomas sexuales, pero los roles de estos factores en la desmielinización del envejecimiento y la enfermedad también siguen siendo elusivos.

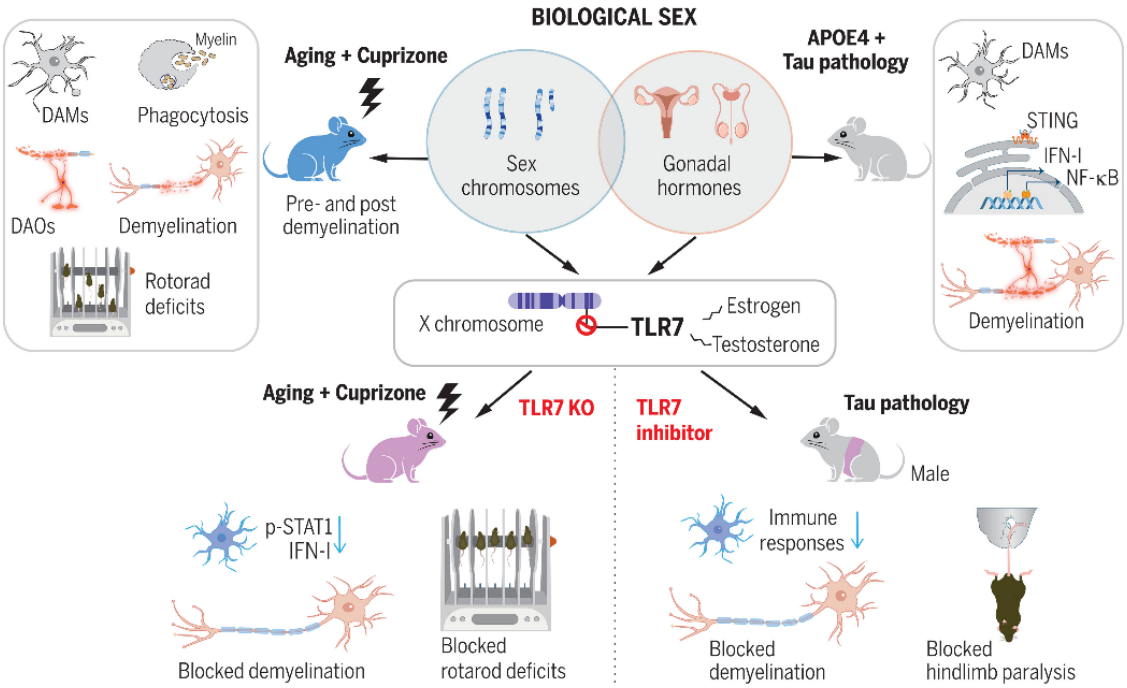
No se entiende bien si el sexo biológico influye en la desmielinización en el envejecimiento y la neurodegeneración. Se sabe aún menos sobre cómo los factores impulsados por el sexo, como los cromosomas sexuales y las hormonas gonadales, contribuyen a este proceso. Por lo tanto, los autores se propusieron identificar las diferencias sexuales y las respectivas contribuciones de estos factores durante la desmielinización en el envejecimiento y en respuesta a la patología tau relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

En ratones machos y hembras envejecidos tratados con un agente desmielinizante, encontraron diferencias sexuales significativas en la pérdida de mielina en la que las hembras exhibieron una desmielinización y déficits motores más graves. Los ratones jóvenes no mostraron estas diferencias. Para desentrañar los efectos de los cromosomas sexuales y las hormonas gonadales, utilizaron el modelo de ratón *Four Core Genotype*, específicamente, ratones viejos. Antes de la desmielinización, los cromosomas XX y los ovarios estaban vinculados a cambios más fuertes asociados con la enfermedad en la microglía y los oligodendrocitos. Después de la desmielinización, los ovarios se asociaron con mayores niveles de citocinas y un empeoramiento de la desmielinización. Los cromosomas XY, por otro lado, estaban vinculados a cambios morfológicos más pronunciados en la microglía, lo que indica una mayor fagocitosis de la mielina. También observaron que el impacto del sexo en la desmielinización variaba según la región cerebral. Los déficits conductuales, como el rendimiento reducido en el rotarod, se relacionaron con los cromosomas XX o los ovarios, lo que refuerza la vulnerabilidad del sexo femenino en este contexto.

Luego investigaron los roles de los cromosomas sexuales y las gónadas en la desmielinización en ratones taupáticos, que portan el alelo APOE4, un factor de riesgo importante para la enfermedad de Alzheimer. A pesar de los niveles similares de tau hiperfosforilada, encontraron una respuesta de interferón (IFN) sesgada hacia los machos y una desmielinización específica de los machos. Específicamente, los cromosomas XY se asociaron con niveles más altos de microglía asociada a la enfermedad y un aumento del factor nuclear κB (NF-κB), STING (un mediador de la señalización de IFN) y la señalización de IFN. La pérdida de mielina específica de los machos fue impulsada por interacciones entre los cromosomas XY y los testículos.

Una exploración más profunda de los genes inmunes asociados con los cromosomas sexuales condujo al receptor tipo Toll 7 (TLR7). La estimulación de TLR7 desencadenó una respuesta de IFN más fuerte en ratones macho, mientras que la eliminación de TLR7 redujo la respuesta de IFN inducida por mielina en la microglía masculina. En ratones que envejecían, la eliminación de TLR7 eliminó la respuesta de IFN sesgada hacia los machos y protegió contra la desmielinización. En ratones taupáticos, la inhibición de TLR7 con una molécula pequeña redujo la pérdida de mielina y protegió contra la parálisis de las extremidades posteriores inducida por tau en los machos.

Estos hallazgos demuestran que el sexo es un modificador crítico en la desmielinización durante el envejecimiento y con patología tau, particularmente en presencia del alelo APOE4. Las diferencias sexuales observadas pueden ser impulsadas por hormonas gonadales, cromosomas sexuales y sus interacciones, actuando de manera específica para el tipo de célula y la región. TLR7 desempeña un papel fundamental en las respuestas microgliales específicas del sexo, particularmente en la vía del IFN, que contribuye a la desmielinización. Estos conocimientos proporcionan una comprensión más profunda de los mecanismos de la enfermedad y presentan nuevas oportunidades para desarrollar tratamientos específicos.



Chloe Lopez-Lee et al. Tlr7 drives sex differences in age- and Alzheimer's disease–related demyelination. Science, 29 Nov 2024, Vol 386, Issue 6725. DOI: 10.1126/science.adk7844.

Enfermedad de Parkinson

Degeneración noradrenérgica progresiva y disfunción cortical motora en la enfermedad de Parkinson

El sistema de noradrenalina del *locus coeruleus* (LC-NE) desempeña un papel importante en la regulación de la función cerebral, y su pérdida neuronal ha sido bien documentada en la enfermedad de Parkinson (EP). Se cree que la neurodegeneración del LC-NE es la base de varios síntomas no motores en las personas con EP, incluidos los déficits neuropsiquiátricos, las alteraciones del sueño y los deterioros cognitivos. De particular interés, las neuronas LC-NE envían proyecciones axónicas intensivas a las regiones motoras de la corteza cerebral. Sin embargo, sigue sin entenderse bien cómo contribuye la depleción de NE en la corteza motora a la fisiopatología de la EP. Además, estudios recientes han proporcionado cada vez más información sobre los mecanismos de los cambios secundarios en la corteza cerebral a medida que el LC-NE se degenera, lo que podría implicar su interacción con la señalización dopaminérgica durante el curso crónico de la enfermedad. **Wei Zhou y Hong-Yuan Chu** analizaron los estudios clínicos y preclínicos que respaldan el papel fundamental de la neurodegeneración del LC-NE y la disfunción cortical motora en los déficits motores y no motores de los estados parkinsonianos. Centraron su discusión en el posible impacto de la neurodegeneración del LC-NE en la función cortical motora y la posterior manifestación de los síntomas. Proponen futuras direcciones de investigación que puedan hacer avanzar nuestra comprensión de la fisiopatología cortical en la EP mediante la integración de la degeneración noradrenérgica.

Zhou, W., Chu, HY. Progressive noradrenergic degeneration and motor cortical dysfunction in Parkinson's disease. Acta Pharmacol Sin (2024). https://doi.org/10.1038/s41401-024-01428-z

Depresión

Firma metabolómica del trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una afección frecuente y crónica que se caracteriza por alteraciones moleculares sustanciales y desregulaciones de las vías. Las plataformas metabolómicas dirigidas y de un solo metabolito han revelado varias alteraciones metabólicas en la depresión, incluido el metabolismo energético, la neurotransmisión y el metabolismo lipídico. Se necesita una cobertura más completa del metaboloma para especificar aún más las desregulaciones metabólicas en la depresión y revelar mecanismos no abordados previamente. **Rick Jansen, Yuri Milaneschi, Daniela Schranner, Gabi Kastenmuller, Matthias Arnold, Xianlin Han, Boadie W. Dunlop y colegas** del *Mood Disorder Precision Medicine Consortium*, midieron 820 metabolitos utilizando la plataforma Metabolon de todo el metaboloma en 2770 sujetos de una gran cohorte clínica holandesa con fenotipado clínico extenso (1101 TDM actual, 868 TDM remitido, 801 controles sanos) al inicio, que se repitieron en 1805 sujetos en el seguimiento de 6 años (327 TDM actual, 1045 TDM remitido, 433 controles sanos). El diagnóstico de TDM se basó en entrevistas psiquiátricas del DSM-IV. La gravedad de la depresión se midió con el Inventario de sintomatología depresiva de autoinforme. Las asociaciones entre los metabolitos y el estado de TDM y la gravedad de la depresión se evaluaron al inicio y al seguimiento de 6 años. Al inicio, 139 y 126 metabolitos se asociaron con el estado de TDM actual y la gravedad de la depresión, respectivamente, con 79 metabolitos superpuestos. La adición del índice de masa corporal y la medicación para reducir los lípidos a los modelos cambió los resultados solo marginalmente. Entre los metabolitos superpuestos, 34 se confirmaron en análisis de replicación interna utilizando datos de seguimiento de 6 años. Los metabolitos regulados a la baja se enriquecieron con ácidos grasos monoinsaturados de cadena larga y saturados; los metabolitos regulados al alza se enriquecieron con lisofosfolípidos. Los análisis de aleatorización mendeliana utilizando instrumentos genéticos para metabolitos (N = 14 000) y TDM (N = 800 000) mostraron que los niveles más altos predichos genéticamente del lisofosfolípido 1-linoleoil-GPE (18:2) se asociaron con un mayor riesgo de depresión. El perfil metabolómico de la depresión identificado a nivel global indicó una alteración del metabolismo lipídico con una regulación negativa de los ácidos grasos de cadena larga y una regulación positiva de los lisofosfolípidos, para lo cual se sugirió una implicación causal mediante el uso de herramientas genéticas. Esta firma metabolómica ofrece una ventana a la fisiopatología de la depresión y un posible punto de acceso para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos.

Jansen, R., Milaneschi, Y., Schranner, D. et al. The metabolome-wide signature of major depressive disorder. Mol Psychiatry 29, 3722–3733 (2024). https://doi.org/10.1038/s41380-024-02613-6.

Esquizofrenia

Nuevas y viejas cosas en el tratamiento de la esquizofrenia

Un nuevo fármaco contra la esquizofrenia podría tratar el Alzheimer, dicen algunos iluminados por el optimismo. Se están realizando ensayos clínicos con media docena de fármacos para tratar afecciones cerebrales, pero no hay garantía de que tengan éxito.

Desde que en septiembre las autoridades estadounidenses aprobaron un fármaco contra la esquizofrenia, el primero en décadas con un mecanismo de acción innovador, algunos investigadores han proclamado una nueva era para la medicina psiquiátrica. Alrededor de media docena de fármacos similares (para la esquizofrenia, el Alzheimer y otras afecciones cerebrales) se encuentran en diversas etapas de desarrollo, la mayoría en ensayos clínicos iniciales. Pero el éxito de estos medicamentos no

está garantizado. Hace tan solo un par de semanas, un ensayo clínico de un fármaco contra la esquizofrenia muy esperado arrojó resultados decepcionantes.

Durante décadas, los fármacos contra la esquizofrenia funcionaron básicamente de la misma manera: atenuaban la actividad de la dopamina, una sustancia química implicada en los síntomas característicos del trastorno, como las alucinaciones y los delirios. El nuevo fármaco es KarXT, que se vende como Cobenfy. El fármaco se dirige a los receptores muscarínicos y produce beneficios antipsicóticos y cognitivos.

El éxito de KarXT en conseguir la aprobación regulatoria estadounidense ha reavivado el interés por los fármacos muscarínicos. “El descubrimiento de fármacos está volviendo a la psiquiatría”, afirma Arthur Christopoulos, farmacólogo molecular de la Universidad de Monash en Melbourne, Australia, que participó en el desarrollo de KarXT.

Pero desarrollar nuevos medicamentos es un camino largo y duro. El 11 de noviembre, Abbvie, una empresa farmacéutica de North Chicago, Illinois, anunció que su fármaco muscarínico para la esquizofrenia, llamado emraclidina, no había superado a un placebo.

El camino hacia el desarrollo de KarXT tampoco fue fácil. La xanomelina, uno de los componentes activos del fármaco, se desarrolló en la década de 1990 y se demostró que reducía los síntomas psicóticos en personas con enfermedad de Alzheimer. Pero, en un ensayo clínico, muchos participantes que recibieron el fármaco dejaron de tomarlo debido a náuseas, vómitos y otros efectos secundarios. Los receptores muscarínicos están presentes en todo el cerebro y el cuerpo, por lo que los fármacos que se dirigen a ellos pueden tener efectos amplios. El fármaco fue archivado, junto con otros en desarrollo en ese momento.

En 2009, Karuna Therapeutics, con sede en Boston, Massachusetts, combinó la xanomelina con otro compuesto, el trospio, que bloquea los receptores muscarínicos pero no puede atravesar el cerebro, lo que evita los efectos secundarios no deseados en el cuerpo. La combinación se conoció como KarXT. En los ensayos clínicos, las personas con esquizofrenia que tomaron el fármaco combinado experimentaron beneficios antipsicóticos y cognitivos, con efectos secundarios más leves que con la xanomelina sola.

La xanomelina actúa principalmente sobre dos de los cinco receptores muscarínicos: los receptores M1 y M4. Los estudios en animales sugieren que el receptor M4 es el más fuertemente asociado con los efectos antipsicóticos, mientras que el receptor M1 está vinculado con la cognición.

Muchos de los fármacos para la esquizofrenia que se están investigando están dirigidos a sólo uno de esos receptores, una estrategia que los investigadores esperan que conduzca a mayores beneficios con menos efectos secundarios, dice Andrew Tobin, neurocientífico de la Universidad de Glasgow, Reino Unido. (Tobin es el cofundador y director ejecutivo de Keltic Pharma Therapeutics, una empresa con sede en Dublín que está trabajando en el desarrollo de fármacos muscarínicos).

Debido a las similitudes en los sitios de unión de los cinco receptores muscarínicos, apuntar selectivamente a un tipo es un desafío, dice Tobin. Para solucionar este problema, los investigadores están investigando los “moduladores alostéricos” de los receptores muscarínicos, que actúan sobre sus objetivos a través de regiones fuera del sitio de unión que son más distintas que los sitios de los cinco receptores muscarínicos.

La emraclidina, un modulador alostérico que se dirige al receptor M4, fue uno de los fármacos muscarínicos que más se ha desarrollado. Pero su fracaso en el ensayo de fase II de Abbvie plantea preguntas, como si los fármacos necesitan dirigirse tanto a los receptores M1 como a los M4 como lo hace KarXT, dice Brian Dean, bioquímico del Instituto Florey de Neurociencia y Salud Mental en Parkville, Australia.

El gigante farmacéutico Bristol Myers Squibb (BMS) en Princeton, Nueva Jersey, que adquirió Karuna en marzo, está realizando un ensayo en personas para probar si KarXT también puede ayudar a tratar la psicosis asociada con la enfermedad de Alzheimer, así como para investigar si el fármaco podría beneficiar a las personas con trastorno bipolar.

Dado el papel de los receptores M1 en la cognición, los investigadores también están diseñando medicamentos que se dirigen a ese receptor para reducir el deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer. Tobin dice que los investigadores tienen la esperanza de que los medicamentos muscarínicos también puedan frenar su progresión. En 2016, él y sus colegas informaron que un medicamento específico para M1 ralentizó la neurodegeneración en ratones con una enfermedad similar al Alzheimer en humanos.

Los receptores muscarínicos se encuentran en los circuitos de recompensa del cerebro, y los estudios han demostrado que bloquear estas vías puede proteger a los animales de volverse adictos a los opioides. Los receptores también están involucrados en el movimiento, lo que llevó a algunos científicos a examinar si bloquearlos podría ayudar a las personas con enfermedad de Parkinson.

Aunque hay entusiasmo en torno a KarXT, aún está por ver cómo le va en el mundo real. Durante los ensayos clínicos, los participantes permanecieron en el hospital, donde hubo pocas oportunidades de que las influencias ambientales afectaran el tratamiento, dice Carol Tamminga, psiquiatra y neurocientífica del Centro Médico UT Southwestern en Dallas, Texas. (Tamminga es asesor científico de Karuna y participó en los ensayos clínicos de KarXT).

El mes pasado, BMS publicó los datos de dos estudios de seguimiento de un año de duración sobre el tratamiento con KarXT en personas con esquizofrenia que fueron tratadas como pacientes ambulatorios. Aunque siguieron mejorando durante ese tiempo, entre el 11 y el 18% de los participantes dejaron de tomar el fármaco debido a los efectos secundarios. Dejar de tomar un fármaco es un problema con otros tratamientos disponibles para la esquizofrenia.

Credit: K H Fung/Science Photo Library

Diana Kwon. Nature 635, 796-797 (2024). doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-03707-5

Trastorno de Personalidad

La metilación diferencial de OPRK1 en el trastorno límite de la personalidad se asocia con un trauma infantil

Según un creciente conjunto de evidencias neurobiológicas, los síntomas centrales del trastorno límite de la personalidad (TLP) pueden estar relacionados con un desequilibrio opioidérgico entre la actividad hedónica y estimulante de los receptores opioides mu (MOR) y los efectos inhibidores del sistema de recompensa de los receptores opioides kappa (KOR). El trauma infantil (TC), que es etiológicamente relevante para el TLP, también es probable que conduzca a adaptaciones epigenéticas y neurobiológicas mediante la activación extensiva de los sistemas opioides endógenos y de estrés. **Dorothee Maria Gescher, Denny Schanze, Peter Vavra, Philip Wolff, Geraldine Zimmer-Bensch, Martin Zenker, Thomas Frodl y Christian Schmah** investigaron las diferencias de metilación en el promotor del gen KOR (OPRK1) en sujetos con TLP (N = 47) y controles sanos (N = 48). Al comparar las tasas de metilación promedio de las subregiones regulatoriamente relevantes (regiones específicas CGI-1, CGI-2, EH1), no encontraron diferencias entre TLP y HC. Al analizar los nucleótidos CG individuales (N = 175), encontraron ocho sitios CG metilados diferencialmente, todos los cuales estaban menos metilados en TLP, y cinco mostraban tasas de metilación altamente interrelacionadas. Esta región metilada diferencialmente (DMR) se encontró en la pendiente descendente (5') de la brecha de metilación del promotor, cuyo efecto se ve potenciado por la hipometilación de DMR en TLP. Una evaluación dimensional de la correlación entre la gravedad de la enfermedad y la tasa de metilación de DMR reveló que la hipometilación de DMR se asociaba negativamente con la gravedad de los síntomas del TLP (medida por BSL-23). Finalmente, al analizar la influencia del CT en la metilación de DMR, encontraron que la hipometilación de DMR se correlacionaba con el abandono físico y emocional en la infancia (cuantificado por CTQ). Por lo tanto, el DMR recientemente identificado puede ser un biomarcador de los riesgos causados por el CT, que probablemente contribuyan epigenéticamente al desarrollo del TLP.

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es una afección clínica grave con disfunciones generalizadas en la percepción y regulación del yo y el funcionamiento interpersonal. Asociado con la suicidalidad crónica, la autolesión no suicida (NSSI), la impulsividad, la disociación y, por lo general, una comorbilidad alta como la depresión y la adicción, el TLP tiene una prevalencia del 2.7 al 5.9% según el DSM-IV. Su etiología es multidimensional e incluye factores psicológicos adaptativos y de desarrollo además del aspecto patobiológico de la función genética y cerebral. Se ha sugerido que el sistema opioide endógeno (EOS) desempeña un papel distintivo en los síntomas centrales del TLP.

El EOS representa un sistema neuromodulador complejo, que involucra familias de receptores que actúan de manera distinta, incluidos, en particular, los receptores opioides mu (MOR) y kappa (KOR), y sus ligandos interactuantes beta-endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Además de su papel central en la modulación del dolor y la respuesta al estrés, incluidas las funciones endocrinas e inmunitarias, el EOS está sustancialmente involucrado en la regulación del estado de ánimo, la experiencia de recompensa y los procesos de apego social, como la angustia asociada a la separación.

La activación del EOS inducida por el estrés media rápidamente los efectos analgésicos y de elevación del estado de ánimo, y su estimulación tónica basal está significativamente involucrada en la formación y estabilidad del vínculo social y la conducta de apego. El estrés agudo conduce simultáneamente a la activación de la dinorfina inducida por CRF, lo que resulta en la inhibición presináptica mediada por KOR de las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas en el núcleo accumbens, antagonizando así el sistema de recompensa para prevenir la sobreexcitación. La sobreestimulación del EOS por estrés excesivo de amenazas físicas o incluso sociales, así como la estimulación opioidérgica basal reducida, puede conducir a una expresión adaptada del receptor y un desequilibrio de la relación KOR-MOR, lo que resulta en síntomas similares al TLP, como disforia, aumento de la irritabilidad afectiva e impulsividad y disfunción interpersonal. Por el contrario, se ha demostrado que los antagonistas opioides reducen los síntomas asociados al TLP como NSSI, atracones, tendencias suicidas y disociación.

Una experiencia de estrés importante y un fuerte factor de riesgo en la patogénesis del TLP es el trauma infantil temprano (TI). Junto con las predisposiciones genéticas, las experiencias tempranas de vínculos primarios inestables e invalidantes o el abuso y el abandono impiden la formación de una estructura de personalidad bien integrada, lo que resulta en un deterioro del funcionamiento de la personalidad. Estos deterioros del TLP solo son tratables a largo plazo y pueden persistir crónicamente. La rigidez de estas dificultades impulsadas por la experiencia indica la participación de factores biológicos adquiridos, que pueden resultar de la modificación epigenética.

Hay evidencia sustancial de que la CT, que resulta en una estimulación exhaustiva del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), puede inducir la adaptación de la actividad genética a través de modulaciones epigenéticas como la metilación del ADN, y dejar así un impacto duradero de las perturbaciones tempranas del estrés. Los genes del receptor de glucocorticoides (GR) NR3C1 y FKBP5, y genes particulares involucrados en el desarrollo neuronal y la plasticidad cerebral, el sistema de estrés humoral y los neurotransmisores asociados están sustancialmente involucrados en el estrés abrumador temprano. Dado que se ha descubierto que los cambios de metilación en todo el genoma están asociados con la CT, su efecto parece ser bastante generalizado.

Curiosamente, también se ha descubierto que la expresión de OPRK1 (receptor opioide kappa 1 (KOR)) está influenciada por la CT a través de diferentes mecanismos, incluidos los que son epigenéticos. Sorprendentemente, muy pocos estudios han investigado aspectos del EOS en el TLP, y ninguno involucra la (epi)genética, aunque su patogénesis, estrechamente relacionada con las experiencias de vida tempranas, lo hace susceptible a la impronta epigenética temprana. Estudios previos de metilación en el TLP han investigado regiones individuales que codifican BDNF, NR3C1, FKBP5, DRD2, HTR3A, HTR2A, MAOA y MAOB, COMT y OXTR. Algunos estudios han realizado ensayos de todo el genoma, encontrando que las mejores diferencias de metilación en grupos de genes funcionalmente relacionados están asociadas con la respuesta inmune, la señalización celular o el control de la transcripción.

OPRK1 se encuentra en el cromosoma humano 8q11.2, en la cadena inversa, y la secuencia codificante consta de cuatro exones. El promotor OPRK1 está asociado con una isla CG (CGI) que se extiende hasta el comienzo del intrón 2. Los promotores CGI están escasamente metilados y adoptan un estado facilitador de la transcripción, en el que pueden aparecer distintos sitios de inicio de la transcripción (TSS). En la región promotora CGI de OPRK1, tres TSS generan variantes de transcripción distintas. Además, la región contiene varios elementos reguladores de la transcripción, por ejemplo, AP-1, AP-2, SP-1, GR e Ik-1.

Gescher, D.M., Schanze, D., Vavra, P. et al. Differential methylation of OPRK1 in borderline personality disorder is associated with childhood trauma. Mol Psychiatry 29, 3734–3741 (2024). https://doi.org/10.1038/s41380-024-02628-z

Trastorno del Lenguaje

Clasificación del habla y el lenguaje en la ontología del fenotipo humano

La comunicación es una habilidad fundamental, no solo para la supervivencia diaria, sino también para llevar una vida plena y exitosa. Las habilidades del habla y el lenguaje están respaldadas por redes cerebrales extensas y complejas. Por lo tanto, los trastornos de la comunicación son comunes en las condiciones neurogenéticas y pueden aparecer incluso con perturbaciones relativamente sutiles del desarrollo cerebral. Las dificultades del habla y el lenguaje con frecuencia coexisten, pero son habilidades distintas y disociables. En términos simples, el habla es la percepción y producción motora de sonidos; y el lenguaje, la capacidad de comprender y producir un mensaje utilizando vocabulario y gramática, en forma hablada o escrita.

La literatura sobre genética humana se ve actualmente limitada por la combinación de los términos habla y lenguaje, y por la falta de especificidad de los subfenotipos de estos dominios. Esto se refleja en la Ontología del Fenotipo Humano (HPO, por sus siglas en inglés), que ha crecido orgánicamente con términos de habla y lenguaje introducidos por expertos que trabajan en múltiples condiciones, en lugar de desarrollarse con un marco predeterminado. La HPO proporciona un vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas de enfermedades humanas, y cada término describe una característica específica, como "deterioro del lenguaje". La HPO contiene más de 16 000 términos y más de 156 000 anotaciones sobre enfermedades hereditarias. La HPO es un proyecto emblemático de la Iniciativa Monarch apoyada por los NIH; dedicada a la integración semántica de datos biomédicos y de organismos modelo con el fin de mejorar la investigación. El proyecto HPO y otros han desarrollado software para respaldar este objetivo, facilitando el diagnóstico diferencial basado en el fenotipo, el diagnóstico genómico y la investigación traslacional.

La clasificación del habla y el lenguaje en la HPO tiene descripciones detalladas en algunas áreas y, en otras, una selección contundente de fenotipos que no logra disociar las características del habla y el lenguaje en los distintos genotipos, donde las presentaciones son, de hecho, diferentes. Un ejemplo común de esto ocurre en el desarrollo neurológico, donde un término general de desarrollo retrasado del habla y el lenguaje HP:0000750 se aplica comúnmente en todas las afecciones, incluso en aquellas que son sorprendentemente diferentes en la clínica, por ejemplo, las personas con trastorno solo FOXP2 suelen ser comunicadores verbales con una presentación relativamente homogénea de apraxia del habla infantil, en comparación con las personas con síndrome KAT6A, donde alrededor del 75% de las personas siguen siendo mínimamente verbales y dependen de la comunicación asistida incluso en la edad adulta. Documentar la historia natural de fenotipos específicos del habla y el lenguaje para distintas afecciones allana el camino para la aplicación de terapias dirigidas a una edad temprana; fundamental para optimizar la comunicación, el bienestar y los resultados de vida. Un desafío final de la actual clasificación limitada del habla y el lenguaje en la HPO es la incapacidad de capitalizar los datos de registros médicos electrónicos enriquecidos para impulsar el descubrimiento de conocimientos en el campo del diagnóstico, pronóstico o terapias en la genética del habla y el lenguaje.

Fenotipado actual del habla y el lenguaje en la HPO

La HPO incorpora con éxito una amplia gama de fenotipos del habla y el lenguaje en toda la ontología. Sin embargo, las inconsistencias del sistema contribuyen a la confusión clínica y a la mala aplicación de los términos. Actualmente hay tres vías principales por las cuales se llega a los fenotipos del habla y el lenguaje. Dos vías se derivan de anormalidad del sistema nervioso HP:0000707 y fisiología anormal del sistema nervioso HP:0012638. Una vía se ramifica hacia la Anormalidad de la función mental HP:0011446 y la comunicación anormal HP:0034434, donde se denotan seis subfenotipos de comunicación adicionales. La segunda vía, desde la fisiología anormal del sistema nervioso HP:0012638, se ramifica hacia la anormalidad del desarrollo neurológico HP:0012759, el retraso del desarrollo neurológico HP:0012758 y el retraso en el desarrollo del habla y el lenguaje HP:0000750, que da como resultado tres subfenotipos más del lenguaje y no verbales. La tercera y última vía se ramifica desde la anormalidad de la voz HP:0001608, bajo la cual hay nueve categorías más centradas principalmente en los fenotipos del habla, la voz y la resonancia. También hay otras vías centradas en el lenguaje social que no analizaremos en detalle aquí. Estas múltiples vías, todas ellas dando como

resultado diferentes descriptores finales, generan confusión para los médicos ocupados que tienden a encontrar su propia vía más eficiente, aunque podría decirse que no siempre la más específica, para sus afecciones de interés.

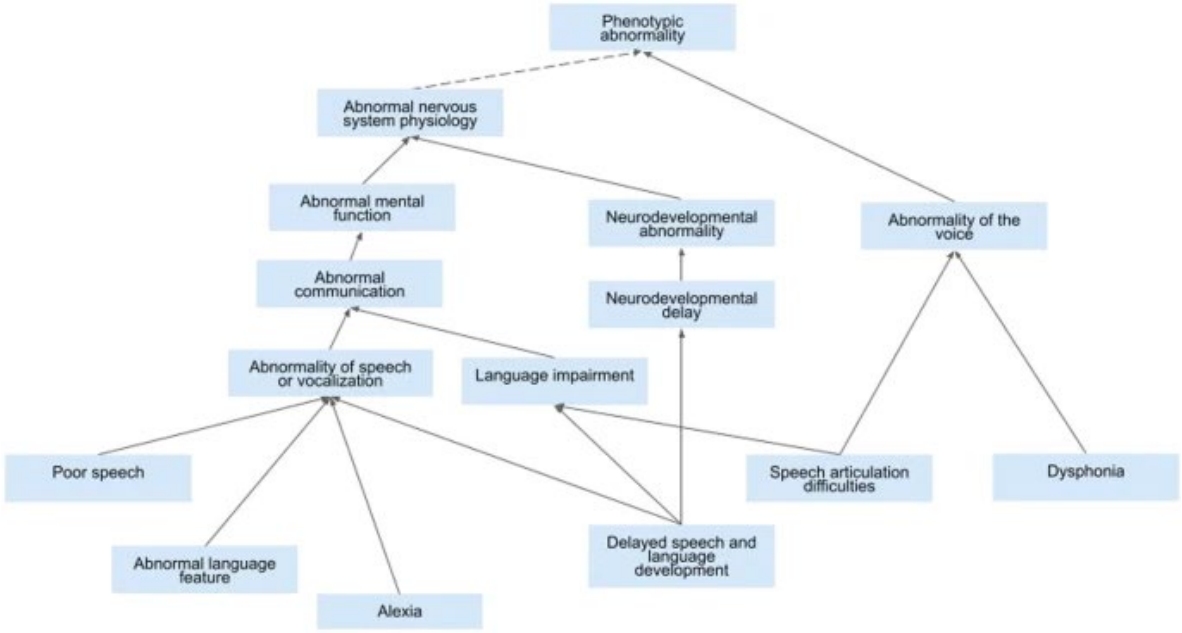
Otro desafío se refiere a la aplicación inconsistente de la terminología médica. Un ejemplo es el uso de a- *versus* dis-, el primero denotando una ausencia completa de una habilidad y el segundo una presentación relativamente menos deteriorada. Existen inconsistencias en la aplicación de los términos a-fasia, dis-fasia, a-nartria, dis-artria, a-grafía, dis-grafía en la literatura médica y estos términos se reflejan en la HPO. Por ejemplo, el término a-fasia ahora se usa unánimemente en la literatura sobre lenguaje para adultos, no dis-fasia. Además, la afasia se definió originalmente como un deterioro del lenguaje adquirido después de un accidente cerebrovascular, pero ahora también se usa para categorizar el lenguaje en enfermedades neurodegenerativas como la afasia progresiva primaria, no solo las afecciones adquiridas. Por lo tanto, existe la necesidad de refinar todas estas cuestiones terminológicas sinónimas o confusas en un marco claro con transparencia de enfoque y definiciones para respaldar mejor su aplicación clínica.

Refinando la clasificación del habla y el lenguaje en la HPO

El habla y el lenguaje y los trastornos asociados se pueden clasificar de innumerables maneras. Además de la HPO, las clasificaciones médicas básicas con términos de habla y lenguaje incluyen la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Estos sistemas de clasificación son, necesariamente, excepcionalmente amplios y, como resultado, tienen una especificidad relativamente limitada para los diagnósticos de habla y lenguaje (p. ej., solo cinco categorías diagnósticas bajo el trastorno de la comunicación para niños en ambos dominios del habla y el lenguaje en el DSM-V) y a menudo se centran en la alfabetización como un dominio separado sin la capacidad de considerar los vínculos entre el habla, el lenguaje y la alfabetización. El otro desafío para la adopción de algunos sistemas a gran escala existentes es la división común de las poblaciones pediátricas y adultas, como también ocurre actualmente en la HPO, con una terminología relacionada con la edad que se aplica comúnmente en cada caso. Por ejemplo, el uso del término "lenguaje" en niños en contraste con el término "afasia" (tradicionalmente aplicado a los trastornos del lenguaje adquiridos) utilizado para adultos. El hecho de no adoptar un "enfoque de ciclo de vida" en la terminología siempre que sea posible, en particular en el contexto de los trastornos neurogenéticos del desarrollo, genera complejidades a la hora de cotejar los datos para obtener más información sobre la condición genética de interés, por ejemplo, si se intentara trazar un mapa longitudinal de las capacidades lingüísticas de las personas con un trastorno del neurodesarrollo EBF3 desde el nacimiento hasta la edad adulta utilizando términos HPO extraídos de registros médicos electrónicos. Se podría decir que las principales organizaciones o entidades de alto nivel relacionadas con el habla y el lenguaje, como la Asociación Estadounidense del Habla y la Audición, *Speech Pathology Australia*, el Real Colegio de Terapeutas del Habla y el Lenguaje y la Organización Mundial de la Salud, han adoptado un enfoque parsimonioso. Una clasificación adaptada a partir de estos marcos establecidos clínicamente relevantes incluye los dominios centrales del habla, así como el lenguaje hablado y escrito y sus subfenotipos.

El habla implica la percepción de los sonidos del habla, así como el uso de los articuladores, es decir, los labios, la laringe, el paladar blando y duro, la lengua, la mandíbula y las mejillas, para producir una señal de habla, compuesta por los sonidos del propio idioma. El habla también requiere un flujo de aire adecuado desde los pulmones para pasar a través de la laringe con la fuerza suficiente para producir sonoridad y controlar la sonoridad y los aspectos prosódicos del habla. El tamaño, la ubicación y la configuración de la laringe de un individuo también afectan el tono del habla, ya sea demasiado alto, bajo o apropiado para el sexo o la edad. El velo o paladar blando debe moverse rápidamente para producir sonidos orales o nasales (m, n, ng en el caso del inglés). Los desafíos del habla pueden deberse a dificultades de percepción del habla (p. ej., pérdida de audición), déficits estructurales (p. ej., paladar hendido, macroglosia, maloclusión) o déficits neurológicos (p. ej., hipotonía de la cara, lengua, etc., función deficiente del paladar blando, parálisis de las cuerdas vocales, enfermedad cerebelosa). Numerosas patologías del habla ya están encapsuladas dentro de la HPO, pero se podría argumentar que podrían organizarse mejor en un marco fácil de aplicar que guíe al médico y fomente la especificidad en el uso de los términos habla y lenguaje como un primer paso constructivo.

El lenguaje, a diferencia del habla, es un constructo cognitivo de nivel superior y puede dividirse en modalidades habladas y escritas, y esta última también abarca la alfabetización. Tanto el lenguaje hablado como el escrito implican la transmisión y la recepción de un mensaje, es decir, implican canales de comunicación tanto expresivos como receptivos. Más allá de los subdominios expresivos y receptivos, el lenguaje puede clasificarse además en subfenotipos que afectan a los dominios sintácticos o semánticos, presentaciones mínimamente verbales o incluso regresión/progresión de la enfermedad. Las características del lenguaje en niños y adultos son muy similares, pero históricamente se ha utilizado una terminología diferente, que también podría abordarse mejor en un nuevo sistema para adaptarse mejor a las muchas afecciones neurogenéticas de por vida que existen en nuestra sociedad.



Speech and voice disorder

Speech disorder
- Articulation disorder (lisp, imprecise)
- Phonological delay/disorder
- Fluency disorder (stuttering, cluttering)
- Childhood apraxia speech
- Dysarthria
- Absent speech
- Loss of speech

Resonance disorder
- Hypernasal
- Hyponasal
- Mixed nasality

Voice disorder
- Quality disorder
- Pitch disorder
- Volume disorder
- Prosodic disorder

Spoken language disorder

Expressive language disorder
- Morphological
- Syntactic
- Semantic
- Pragmatic/social
- Word finding
- Mixed (combination of more than one of above)

Receptive language disorder
- Morphological
- Syntactic
- Semantic
- Pragmatic/social
- Mixed (combination of more than one of above)

Regression/Progression

Minimally-verbal or non-verbal
- Pre-intentional
- Intentional
- Gestures/body language
- Sign language
- Aided communication

Written language disorder

Reading disorder
- Decoding
- Fluency
- Comprehension
- Mixed (combination of more than one of above)

Spelling disorder

Writing disorder

Handwriting disorder

Morgan, A.T., Coleman, B., Vogel, A.P. et al. Speech and language classification in the human phenotype ontology. Eur J Hum Genet 32, 1518–1521 (2024). https://doi.org/10.1038/s41431-024-01635-6

Trastornos del Neurodesarrollo

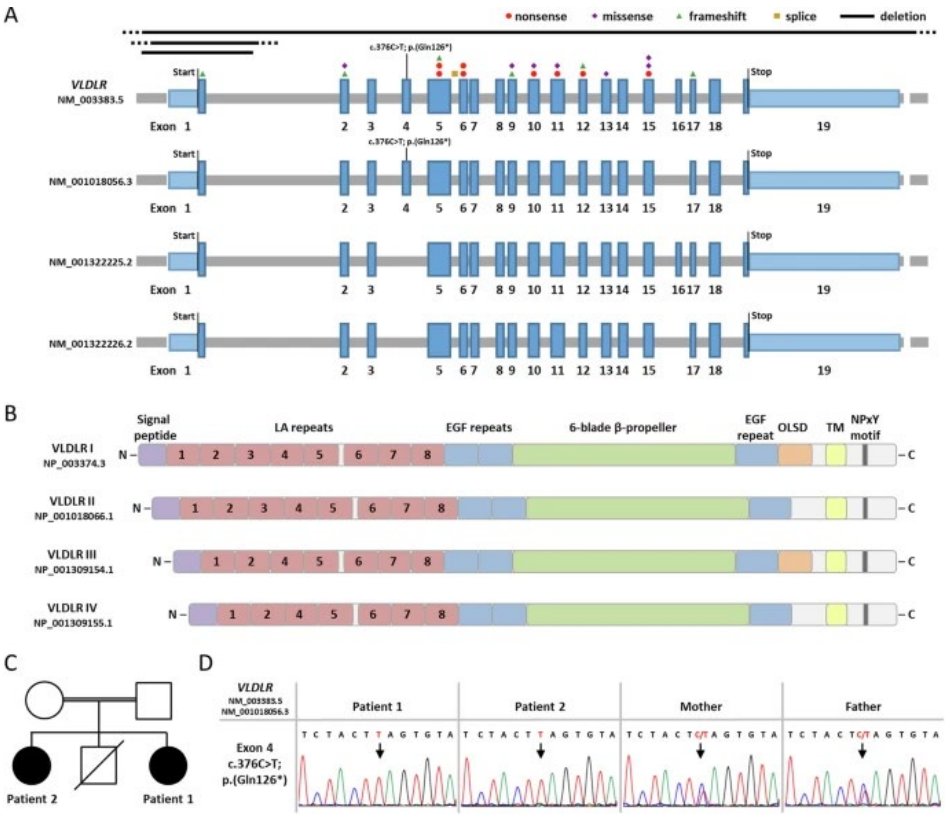
Una variante sin sentido homocigótica en el exón 4 de VLDLR causa un trastorno del desarrollo neurológico sin características de hipoplasia cerebelosa

La hipoplasia cerebelosa de VLDLR se caracteriza por discapacidad intelectual, ataxia cerebelosa no progresiva y convulsiones. Los hallazgos característicos de la resonancia magnética incluyen hipoplasia de la porción inferior del vermis y los hemisferios cerebelosos, giro cortical simplificado y un tronco encefálico pequeño. Las variantes patogénicas bialélicas de VLDLR causan la pérdida de la función del receptor de lipoproteína de muy baja densidad codificado. Los exones 4 y 16 de VLDLR se empalman alternativamente, lo que da como resultado la expresión de cuatro variantes de transcripción, incluidos dos ARNm sin exón 4 expresados en el cerebro humano. Las variantes patogénicas de VLDLR informadas anteriormente afectan a las cuatro variantes de transcripción. **Tess Holling, Ibrahim M. Abdelrazek, Ghada M. Elhady, Marwa Abd Elmaksoud, Seung Woo Ryu, Ebtesam Abdalla y Kerstin Kutsche** reportaron los casos de dos hermanas con dismorfia facial, microcefalia, discapacidad intelectual e imágenes cerebrales normales. La secuenciación del exoma en una paciente identificó la variante sin sentido homocigótica de VLDLR c.376C>T; p.(Gln126*) en el exón 4; su hermana afectada de manera similar también portaba la variante homocigótica y los padres eran portadores heterocigotos. El análisis de la transcripción de VLDLR identificó ARNm con y sin exón 4 en fibroblastos de pacientes, mientras que los ARNm de VLDLR que contenían exón 4 se detectaron predominantemente en fibroblastos de control. Encontraron niveles significativamente reducidos de ARNm de VLDLR en pacientes en comparación con las células de control, probablemente causados por la degradación del ARNm mediada por transcripciones sinsentido de VLDLR que contienen el exón 4. La expresión de isoformas neuronales de VLDLR producidas a partir de transcripciones que carecen del exón 4 puede haber protegido a ambos pacientes de desarrollar el fenotipo de hipoplasia cerebelosa.

Las variantes patogénicas bialélicas en el gen VLDLR (MIM 192977) causan hipoplasia cerebelosa VLDLR, que es un subtipo de síndrome de desequilibrio que combina ataxia cerebelosa no progresiva con discapacidad intelectual (DI) moderada a profunda (MIM 224050). Los individuos afectados tienen ataxia troncal, que conduce a la falta de deambulación, deambulación cuadrúpeda o logro de deambulación bípeda en la niñez tardía. La disartria y el estrabismo son comunes. Las resonancias magnéticas del cerebro revelan un patrón típico de malformación cerebral que consiste en hipoplasia de la porción inferior del vermis y los hemisferios cerebelosos, giro simplificado de la corteza y un tronco encefálico pequeño. Las anomalías facultativas son convulsiones epilépticas, microcefalia y baja estatura.

Hasta la fecha, se han descrito más de 70 individuos con variantes VLDLR homocigóticas o heterocigóticas compuestas. El espectro genético molecular abarca variantes sin sentido, con cambio de marco de lectura, sin sentido y de sitio de empalme, así como grandes deleciones. Las variantes se encuentran dispersas en el gen y afectan a 11 de los 19 exones. Se prevé que las variantes patógenas de VLDLR descritas anteriormente resulten en una pérdida parcial o completa de la función de la proteína VLDLR.

VLDLR codifica el receptor de lipoproteína de muy baja densidad, que consta de ocho repeticiones de tipo A del receptor de LDL (repeticiones LA) en el extremo N, seguidas de dos repeticiones similares a precursores del factor de crecimiento epidérmico, una hélice β YWTD, un dominio de azúcar ligado a O (OLSD), un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático C-terminal. El empalme alternativo de los exones 4 y 16 de VLDLR conduce a la expresión de cuatro variantes de transcripción diferentes en el cerebro humano (NM_003383.5, NM_001018056.3, NM_001322225.2 y NM_001322226.2): una codifica la proteína VLDLR-I de longitud completa, la transcripción sin el exón 16 codifica VLDLR-II que carece de OLSD, el ARNm sin el exón 4 codifica VLDLR-III, que carece de la tercera repetición LA y la cuarta transcripción carece de los exones 4 y 16.



Holling, T., Abdelrazek, I.M., Elhady, G.M. et al. A homozygous nonsense variant in the alternatively spliced VLDLR exon 4 causes a neurodevelopmental disorder without features of VLDLR cerebellar hypoplasia. J Hum Genet 69, 623–628 (2024). https://doi.org/10.1038/s10038-024-01279-w

El espectro de la Lisencefalia

La lisencefalia es una malformación cerebral poco frecuente que se caracteriza por una migración neuronal anormal durante el desarrollo cortical. **Shogo Furukawa, Mitsuhiro Kato, Akihiko Ishiyama, Tomohiro Kumada, Takeshi Yoshida, Eri Takeshita, Pin Fee Chong, Hideo Yamanouchi, Yuko Kotake, Takayoshi Kyoda, Toshihiro Nomura, Yohane Miyata, Mitsuko Nakashima y Hirotomo Saitsu** realizaron un análisis genético integral mediante secuenciación de nueva generación en 12 pacientes con lisencefalia japonesa no resuelta, en los que se excluyeron las variantes PAFAH1B1, DCX, TUBA1A y ARX mediante el método de Sanger. Se realizó la secuenciación del exoma (ES) en estos 12 pacientes, identificando variantes patogénicas en CEP85L, DYNC1H1, LAMC3 y DCX en cuatro pacientes. A continuación, realizaron la secuenciación del genoma (GS) en ocho pacientes sin resolver, y se detectaron variantes estructurales en PAFAH1B1, incluida una inversión y microdeleciones que involucraban varios exones, en tres pacientes. Cabe destacar que estas microdeleciones en PAFAH1B1 no pudieron detectarse mediante herramientas de detección de variación del número de copias (CNV) basadas en los métodos de profundidad de cobertura que utilizan datos de ES. La densidad de secuencias repetidas, incluidas las secuencias Alu o las duplicaciones segmentarias, que aumentan la susceptibilidad a las variaciones estructurales, es muy alta en algunos genes del espectro de la lisencefalia (PAFAH1B1, TUBA1A, DYNC1H1). Estas CNV faltantes se debieron a las limitaciones de la detección de secuencias repetidas en herramientas de detección de CNV basadas en ES. Este estudio sugiere que un enfoque combinado que integre ES con GS puede contribuir a un mayor rendimiento diagnóstico y a una mejor comprensión del panorama genético del espectro de la lisencefalia.

Furukawa, S., Kato, M., Ishiyama, A. et al. Exploring unsolved cases of lissencephaly spectrum: integrating exome and genome sequencing for higher diagnostic yield. J Hum Genet 69, 629–637 (2024). https://doi.org/10.1038/s10038-024-01283-0

Translocación cromosómica recíproca t(3;4)(q27;q31.2) con deleción de 3q27 y expresión reducida de FBXW7 como causa de retraso de desarrollo cerebral

La translocación cromosómica recíproca es una de las variaciones genómicas. Cuando se identifican translocaciones recíprocas *de novo* citogenéticamente en pacientes con algunas manifestaciones clínicas, se considera que los genes en los puntos de corte están relacionados con las características clínicas. **Takeaki Tamura, Keiko Shimojima Yamamoto, Jun Tohyama, Ichiro Morioka, Hitoshi Kanno y Toshiyuki Yamamoto** encontraron un paciente con un retraso grave del desarrollo, epilepsia intratable, retraso del crecimiento, características distintivas y manifestaciones esqueléticas. El cariotipo convencional reveló una translocación *de novo* descrita como 46,XY,t(3;4)(q27;q31.2). La prueba de microarray cromosómico detectó una microdeleción de 1.25 Mb en 3q27.3q28. Aunque las manifestaciones esqueléticas pueden haberse visto afectadas por esta deleción, las características neurológicas de este paciente fueron graves y no pudieron explicarse completamente por esta deleción. Dado que no se detectó ninguna aberración del número de copias genómicas en el cromosoma 4, se realizó un análisis de secuenciación de todo el genoma de lectura larga y se confirmó un punto de ruptura preciso. Se detectó una deleción de 460 pb entre los dos puntos de ruptura; sin embargo, no se interrumpió ningún gen. FBXW7, el gen responsable del retraso del desarrollo, la hipotonía y el deterioro del lenguaje, se encuentra en la región telomérica de 0.5 Mb. La mayoría de las características clínicas del paciente se consideraron compatibles con los síntomas de los trastornos relacionados con FBXW7, pero fueron más graves. La expresión de FBXW7 en los linfoblastos inmortalizados del paciente se redujo en comparación con la de los controles. Con base en estos hallazgos, se sospecha que FBXW7 se ve afectado por los efectos de posición descendentes de las translocaciones cromosómicas. Las características neurológicas graves del paciente pueden haber sido afectadas no solo por la deleción 3q27-q28 sino también por la expresión alterada de FBXW7 derivada de la rotura del cromosoma 4.

Tamura, T., Shimojima Yamamoto, K., Tohyama, J. et al. Reciprocal chromosome translocation t(3;4)(q27;q31.2) with deletion of 3q27 and reduced FBXW7 expression in a patient with developmental delay, hypotonia, and seizures. J Hum Genet 69, 639–644 (2024). https://doi.org/10.1038/s10038-024-01286-x

Un empalme incorrecto de un microexón neuronal promueve la agregación de CPEB4 en el Autismo

La inclusión de microexones mediante empalme alternativo ocurre frecuentemente en proteínas neuronales. Las funciones de estas secuencias son en gran medida desconocidas y los cambios en su grado de inclusión se asocian con trastornos del neurodesarrollo. **Carla García-Cabau, Anna Bartomeu, Giulio Tesei, Kai Chit Cheung y colegas** demostraron que la disminución de la inclusión de un microexón específico de neuronas de 24 nucleótidos en CPEB4, una proteína de unión al ARN que regula la traducción a través de cambios citoplasmáticos en la longitud de la cola de poli(A), está vinculada al trastorno del espectro autista idiopático (TEA). No está claro por qué se requiere este microexón y cómo pequeños cambios en su grado de inclusión tienen un efecto dominante negativo en la expresión de genes relacionados con el TEA. La CPEB4 neuronal forma condensados que se disuelven después de la despolarización, una transición asociada con un cambio en la represión traduccional a la activación. Las interacciones heterotípicas entre el microexón y un grupo de residuos de histidina impiden la agregación irreversible de CPEB4 al competir con las interacciones homotípicas entre los grupos de histidina. El microexón es necesario en el CPEB4 neuronal para preservar la regulación reversible de CPEB4 en la expresión genética mediada en respuesta a la estimulación neuronal.

Los procesos de empalme alternativo que coordinan la inclusión de microexones específicos de neuronas con frecuencia están mal regulados en individuos con TEA. Los individuos con TEA idiopático y los individuos con esquizofrenia muestran una inclusión reducida de un microexón de 24

nucleótidos (microexón 4 (me4)) en CPEB4. Esta proteína de unión al ARN es miembro de la familia de proteínas de unión al elemento de poliadenilación citoplasmática (CPE)(CPEB). Estas proteínas reconocen los CPE en las regiones no traducidas (UTR) 3' de las transcripciones y median su poliadenilación y deadenilación, que a su vez regula la traducción a través del ensamblaje de complejos de ribonucleoproteínas de regulación de la traducción. Los CPEB participan en el transporte y la localización del ARNm y tienen funciones importantes en la división celular, el desarrollo neuronal, el aprendizaje y la memoria. Se pueden clasificar en dos subfamilias que difieren en los motivos que reconocen en los ARNm, sus interacciones con otras proteínas y su regulación. Los dominios de unión al ARN carboxiterminal de los CPEB son globulares, mientras que los dominios aminoterminales (NTD) son intrínsecamente desordenados. Además, en las células en ciclo, la fosforilación de múltiples residuos de serina y treonina en los NTD de CPEB2-CPEB4 por ERK2 y CDK1 activa estas proteínas disolviendo los condensados de traducción-represión que forman.

Las proteínas neuronales CPEB4 (nCPEB4) incluyen transcripciones codificadas por numerosos genes del TEA. Mientras tanto, un modelo de ratón que alberga un desequilibrio de isoformas que favorece la expresión de una isoforma nCPEB4 que carece de me4 (nCPEB4Δ4) recapitula los defectos en la poliadenilación del ARNm y la expresión de proteínas observados en individuos con TEA y muestra fenotipos neuroanatómicos, electrofisiológicos y conductuales similares a los del TEA. nCPEB4Δ4 es dominante-negativo en este tipo de células pero no en los tejidos no neuronales, donde es activo. A pesar de la asociación del empalme incorrecto de CPEB4 con la enfermedad, el mecanismo por el cual la inclusión reducida de me4 conduce a la regulación incorrecta de la expresión génica en el TEA no está claro. Los autores estudiaron la base molecular de la activación de nCPEB4 durante la despolarización y cómo la ausencia de me4 del NTD intrínsecamente desordenado afecta las propiedades de los condensados de traducción-represión de nCPEB4. A diferencia de los resultados obtenidos en células cíclicas, demuestran que los condensados se disuelven después de la despolarización neuronal debido a cambios en el pH intracelular que alteran el equilibrio de interacciones que estabilizan los condensados. Además, la disminución de la inclusión de me4 en células similares a neuronas aumenta la propensión de los condensados de traducción-represión a convertirse en agregados que no se disuelven después de la despolarización y que se acumulan en el cerebro en un modelo de ratón transgénico. me4 permite la condensación reversible de nCPEB4 al interactuar con un grupo de residuos de histidina, compitiendo así con interacciones entre grupos que impulsan la agregación. me4 garantiza la regulación adecuada de nCPEB4 y una reducción en su grado de inclusión en ASD resulta en una disminución dominante negativa en la actividad de CPEB4.

Garcia-Cabau, C., Bartomeu, A., Tesei, G. et al. Mis-splicing of a neuronal microexon promotes CPEB4 aggregation in ASD. Nature (2024). https://doi.org/10.1038/s41586-024-08289-w

Trastornos Cerebrovasculares

El ginsenósido Rg1 mitiga la lesión por isquemia/reperfusión cerebral al inhibir la autofagia a través de la activación de la señalización mTOR

La lesión por reperfusión, que es distinta de la lesión isquémica, ocurre cuando se restablece el flujo sanguíneo en el tejido cerebral previamente isquémico, lo que compromete aún más las neuronas y otras células y empeora la lesión. Actualmente, faltan agentes farmacéuticos e intervenciones terapéuticas que mitiguen específicamente la lesión por isquemia/reperfusión (I/R) cerebral. Se ha descubierto que el ginsenósido Rg1 (Rg1), una saponina de tipo protopanaxatriol aislada del *Panax ginseng C. A. Meyer*, protege contra la lesión cerebral por I/R, pero sus intrincados mecanismos de protección aún no se han dilucidado. Numerosos estudios han demostrado que la autofagia desempeña un papel crucial en la

protección del tejido cerebral durante el proceso de I/R y está surgiendo como una estrategia terapéutica prometedora para un tratamiento eficaz. **Zhi-chao Xi, Han-gui Ren, Lin Ai, Yuan Wang, Meng-fan Liu, Yu-fei Qiu, Ji-ling Feng, Wang Fu, Qian-qian Bi, Feng Wang y Hong-xi Xu** estudiaron si Rg1 protegía contra el daño por I/R *in vitro* e *in vivo* regulando la autofagia. Se establecieron modelos de MCAO y OGD/R. Las células SK-N-AS y SH-SY5Y se sometieron a OGD seguida de reperfusión con Rg1 (4–32 μM). Se inyectó Rg1 (30 mg·kg−1·d−1. i.p.) a ratones MCAO durante 3 días antes y el día de la cirugía. El tratamiento con Rg1 mitigó significativamente la lesión por isquemia/reperfusión tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, los autores demostraron que la inducción de la autofagia contribuyó a la lesión por I/R, que fue inhibida eficazmente por Rg1 tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* de lesión cerebral por I/R. Rg1 inhibió la autofagia a través de múltiples pasos, incluyendo el impedimento del inicio de la autofagia, la inducción de la disfunción lisosomal y la inhibición de las actividades de la enzima catepsina. Revelaron que la activación de mTOR fue fundamental en la mediación del efecto inhibidor de Rg1 sobre la autofagia. El tratamiento con Torin-1, un inductor de autofagia e inhibidor específico de mTOR, revirtió significativamente el impacto de Rg1 sobre la autofagia, disminuyendo su eficacia protectora contra la lesión por I/R tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos resultados sugieren que Rg1 puede servir como un candidato a fármaco prometedor contra la lesión cerebral por I/R al inhibir la autofagia a través de la activación de la señalización de mTOR.

Xi, Zc., Ren, Hg., Ai, L. et al. Ginsenoside Rg1 mitigates cerebral ischaemia/reperfusion injury in mice by inhibiting autophagy through activation of mTOR signalling. Acta Pharmacol Sin 45, 2474–2486 (2024). https://doi.org/10.1038/s41401-024-01334-4

El trasplante de células endoteliales cerebrales de la arteria carótida mejora la neuroprotección y la neurorreparación en el accidente cerebrovascular isquémico

Las células endoteliales microvasculares cerebrales (BMEC), un componente importante de la unidad neurovascular, pueden promover la angiogénesis y la formación sináptica en ratones isquémicos después del trasplante de parénquima cerebral. Dado que la eficacia terapéutica de las terapias basadas en células depende del grado de residencia de las células trasplantadas en el tejido diana y de la capacidad de migración celular, la vía de administración se ha convertido en un tema de investigación de gran actualidad. **Yi-ting Du, Zhi-guang Pan, Bin-chi Chen y Feng-yan Sun** investigaron los efectos del trasplante de BMEC de la arteria carótida sobre la lesión neuronal, la neurorreparación y la disfunción neurológica en ratas después de un ataque isquémico cerebral. Las células endoteliales del pasaje 1 purificadas (P1-BMEC) se prepararon a partir de tejido cerebral de ratón. Las ratas adultas se sometieron a una oclusión transitoria de la arteria cerebral media (MCAO) durante 30 minutos. Luego, las ratas fueron tratadas con 5 × 105 P1-BMEC mediante infusión de la arteria carótida o inyección en la vena de la cola. Observaron que el trasplante de BMEC de la arteria carótida produjo efectos neuroprotectores más potentes que la inyección caudal en ratas MCAO, incluida la reducción del tamaño del infarto y el alivio de los déficits neurológicos en pruebas de comportamiento. Las BMEC trasplantadas de la arteria carótida mostraron una distribución más amplia en el cerebro de rata isquémico. La inmunotinción para células progenitoras endoteliales y los marcadores de células endoteliales maduras CD34 y RECA-1 mostraron que el trasplante de BMEC de la arteria carótida aumentó significativamente la angiogénesis. El trasplante de BMEC de la arteria carótida aumentó significativamente el número de neuronas supervivientes, disminuyó el volumen del infarto cerebral y alivió los déficits neurológicos. Además, descubrieron que el trasplante de BMEC de la arteria carótida mejoró significativamente la neurogénesis hipocampal inducida por isquemia, medida mediante tinción doble con doblecortina (DCX) y Ki67 dentro de las 2 semanas posteriores a la lesión isquémica. El trasplante de BMEC de la arteria carótida puede promover la angiogénesis cerebral, la neurogénesis y la recuperación de la función neurológica en ratas adultas después de un accidente cerebrovascular isquémico. Estos resultados sugieren que la inyección de BMEC en la carótida puede ser un nuevo enfoque prometedor para el tratamiento de lesiones cerebrales agudas.

Du, Yt., Pan, Zg., Chen, Bc. et al. Carotid artery transplantation of brain endothelial cells enhances neuroprotection and neurorepair in ischaemic stroke rats. Acta Pharmacol Sin 45, 2487–2496 (2024). https://doi.org/10.1038/s41401-024-01339-z

euroespes health

Cáncer

Reducción de la toxicidad y los costes del tratamiento del cáncer al aplazar el uso de inhibidores de CDK4/6

El estudio SONIA muestra que el uso temprano de inhibidores que se dirigen tanto a CDK4 como a CDK6 (en adelante, CDK4/6) en el cáncer de mama metastásico prolonga el tiempo de tratamiento, pero no mejora los resultados de los pacientes. Por tanto, posponer los tratamientos innovadores a una etapa posterior de la enfermedad podría reducir de forma segura el tiempo de tratamiento, la cantidad de efectos adversos para las personas con cáncer de mama y la carga sobre los recursos sanitarios.

Este es un resumen de: Sonke, G. S. et al. Early *versus* deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-024-08035-2 (2024).

Diseño del estudio: ensayo aleatorizado, abierto, de inhibidores de CDK4/6 como terapia de primera o segunda línea.

Población: 1050 mujeres con cáncer de mama metastásico sensible a las hormonas.

Puntos finales: Supervivencia libre de progresión, supervivencia global, toxicidad, calidad de vida y relación coste-efectividad.

Conclusión: Ambas estrategias tienen tasas de supervivencia similares, lo que pone en entredicho la necesidad de utilizar inhibidores de CDK4/6 de forma temprana.

Los inhibidores de CDK4/6 han mejorado sustancialmente los resultados para las mujeres con cáncer de mama metastásico sensible a las hormonas. Son eficaces cuando se añaden a la terapia endocrina u hormonal como tratamiento de primera línea tras el diagnóstico de enfermedad metastásica. Además, se pueden añadir a una terapia endocrina secundaria cuando un tratamiento de primera línea ha dejado de funcionar, según estudio de Morrison et al.

Las directrices internacionales recomiendan el uso de inhibidores de CDK4/6 como tratamiento de primera línea, pero ningún estudio ha demostrado que el uso temprano beneficie más a las personas con cáncer de mama metastásico que el uso tardío. Sin embargo, el uso temprano se asocia a un tiempo de tratamiento más prolongado y, por tanto, a una mayor toxicidad acumulativa. Además, la remisión duradera a menudo se puede lograr solo con terapia endocrina, y el tratamiento combinado temprano con inhibidores de CDK4/6 podría disminuir la sensibilidad posterior a la terapia endocrina. Su uso también supone una gran carga para los recursos de atención médica, incluido el número de visitas al hospital y los costes de los medicamentos. Dada la falta de datos que comparen el uso de inhibidores de CDK4/6 en entornos de primera y segunda línea, e inspirados por iniciativas para promover una atención del cáncer orientada a los resultados, equitativa y sostenible, **Sonke et al** diseñaron el ensayo SONIA para definir la estrategia óptima para usar estos medicamentos en la práctica clínica.

Incluyeron a 1050 personas tratadas en 74 hospitales holandeses. Se los asignó aleatoriamente 1:1 para recibir primero un inhibidor de CDK4/6 más un inhibidor de la enzima aromatasa y, después de la progresión, un bloqueador del receptor hormonal llamado fulvestrant; o solo el inhibidor de la aromatasa primero y fulvestrant más un inhibidor de CDK4/6 después. El punto final primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad con terapia de segunda línea o la muerte. Los criterios de valoración secundarios fueron la toxicidad, la supervivencia global, la calidad de vida y la relación coste-eficacia. La respuesta se evaluó cada 12 semanas mediante imágenes.

La media de tiempo con inhibidores de CDK4/6 fue 16.6 meses mayor cuando se utilizaron como tratamiento de primera línea que como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, esta mayor duración del tratamiento no se tradujo en una mejor supervivencia libre de progresión, supervivencia global o calidad de vida. La mayor duración se asoció con un 74% más de efectos adversos graves y 185 000 dólares más de costes asociados a los fármacos por persona. Más del 95% de las personas cuyos cánceres progresaron pasaron al tratamiento de segunda línea especificado, y este número fue similar en ambos brazos del estudio.

En resumen, el ensayo SONIA compara directamente el uso de inhibidores de CDK4/6 en un entorno de primera o segunda línea en el cáncer de mama metastásico avanzado, con un cruce obligatorio a la terapia de segunda línea después de la progresión. El uso de inhibidores de CDK4/6 como terapia

secundaria en lugar de como primera terapia condujo a resultados similares en la enfermedad, pero con períodos de uso más cortos, lo que redujo la toxicidad y el tiempo "centrado en el hospital" para los pacientes en un contexto en el que el tiempo es precioso. La implementación de estos hallazgos podría reducir sustancialmente la carga sobre los sistemas de atención de la salud.

El ensayo fue diseñado como un ensayo de superioridad en lugar de un ensayo de no inferioridad, porque este último a menudo impone una carga desproporcionada de prueba sobre tratamientos alternativos menos intensivos. Desde el inicio del ensayo, se han puesto a disposición nuevos medicamentos para tratar el cáncer de mama metastásico. El trabajo futuro debe incorporar estos avances para optimizar las estrategias de tratamiento. Los ensayos académicos como SONIA pueden ayudar a los médicos a reducir la toxicidad de medicamentos efectivos sin comprometer los resultados de los pacientes y reducir la carga sobre los sistemas de atención de la salud en todo el mundo. Estos ensayos se autofinancian, porque los costes se cubren con los ahorros que se obtienen al usar tratamientos menos costosos en el ensayo, según Gabe S. Sonke, que trabaja en el Instituto Oncológico de los Países Bajos, en Ámsterdam (Países Bajos), y Agnes Jager, del Instituto Oncológico del Centro Médico Erasmus, en Róterdam.

Este informe de ensayo de fase III es fundamental en el sentido más amplio de que nos obliga a repensar si siempre se debe utilizar primero la terapia más eficaz. Se trata de una tendencia que se está acelerando en la terapéutica oncológica, en la que se están probando y aprobando terapias más agresivas y eficaces (y a menudo más tóxicas y costosas) como líneas de tratamiento más tempranas.

El ensayo de fase III SONIA explora cuestiones importantes sobre el momento y la programación de las terapias dirigidas, y proporciona información sobre la mejor manera de incorporarlas al panorama del tratamiento del cáncer de mama, según Victoria Aranda, editora adjunta de *Nature*.

La inhibición de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 en combinación con la terapia endocrina es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de mama en etapa avanzada con receptores hormonales positivos y HER2 no amplificado (HR+HER2−). Estos agentes también se pueden administrar como terapia adyuvante a pacientes con enfermedad en etapa temprana de mayor riesgo. No obstante, el éxito clínico de estos agentes ha creado varios desafíos, como cómo abordar la resistencia adquirida, identificar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de la terapia antes del tratamiento y comprender el momento óptimo de administración y secuenciación de estos agentes.

Nature, 27 Nov 2024. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-03838-9.

Morrison, L., Loibl, S. & Turner, N.C. The CDK4/6 inhibitor revolution — a game-changing era for breast cancer treatment. Nat Rev Clin Oncol 21, 89–105 (2024). https://doi.org/10.1038/s41571-023-00840-4.

Sonke, G. S. et al. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-024-08035-2 (2024).

Ivacaftor, un potenciador de CFTR, actúa en sinergia con osimertinib contra la resistencia adquirida a osimertinib en cáncer de pulmón al regular el eje CFTR-PTEN-AKT

Osimertinib, un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de tercera generación (EGFR-TKI), ha demostrado beneficios clínicos significativos en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutación del EGFR. Sin embargo, la inevitable resistencia adquirida a osimertinib limita su utilidad clínica y hay una falta de contramedidas efectivas. **Yue-kang Li, Fu-jing Ge, Xiang-ning Liu, Chen-ming Zeng, Mei-jia Qian, Yong-hao Li, Ming-ming Zheng y colegas** establecieron líneas celulares resistentes a osimertinib y realizaron una evaluación de la biblioteca de fármacos. Esta evaluación identificó al ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) de la fibrosis quística, como un potenciador sinérgico de la actividad antitumoral inducida por osimertinib tanto *in vitro* como *in vivo*. Desde el punto de vista mecanístico, el ivacaftor facilitó la colocalización de CFTR y PTEN en la membrana plasmática para promover la función de PTEN, inhibiendo posteriormente la vía de señalización PI3K/AKT y

suprimiendo el crecimiento tumoral. Este estudio sugiere que la activación de CFTR mejora la actividad antitumoral inducida por osimertinib al regular el eje PTEN-AKT. Además, el ivacaftor y el osimertinib constituyen una posible estrategia de combinación para el tratamiento de pacientes con CPNM con mutación del EGFR resistente a osimertinib.

Li, Yk., Ge, Fj., Liu, Xn. et al. Ivacaftor, a CFTR potentiator, synergizes with osimertinib against acquired resistance to osimertinib in NSCLC by regulating CFTR-PTEN-AKT axis. Acta Pharmacol Sin (2024). https://doi.org/10.1038/s41401-024-01427-0

Los inhibidores de IMPDH aumentan la expresión de PD-L1 en células cancerosas sin afectar la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitarios

Las células tumorales se caracterizan por una rápida proliferación. Para proporcionar purinas para la síntesis de ADN y ARN, la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), una enzima clave en la biosíntesis de guanosina *de novo*, se expresa en gran medida en las células tumorales. **Ming-ming Zheng, Jia-yi Li, Hong-jie Guo, Jie Zhang, Long-sheng Wang, Ke-fan Jiang, Hong-hai Wu, Qiao-jun He, Ling Ding y Bo Yang** investigaron si la IMPDH estaba involucrada en la inmunorregulación del cáncer. Revelaron que los inhibidores de IMPDH AVN944, MPA o ribavirina aumentaron de forma dependiente de la concentración la expresión de PD-L1 en la línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H292. Este efecto se reprodujo en otras líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas H460, H1299 y HCC827, líneas celulares de cáncer de colon HT29, RKO y HCT116, así como en la línea celular de cáncer de riñón Huh7. En las células NCI-H292, los inhibidores de IMPDH aumentaron los niveles de ARNm de CD274 al mejorar la estabilidad del ARNm de CD274. Los inhibidores de IMPDH mejoraron la afinidad de la proteína de unión a ARE HuR por el ARNm de CD274, estabilizando así el ARNm de CD274. La suplementación con guanosina eliminó el aumento inducido por el inhibidor de IMPDH en la expresión de PD-L1. En los modelos tumorales CT26 y EMT6 utilizados para estudios basados en ICI, demostraron que, a pesar de sus propiedades inmunosupresoras, el inhibidor de IMPDH micofenolato de mofetilo no redujo la respuesta clínica de los inhibidores de puntos de control, lo que representa una observación clínica importante dado que esta clase de medicamentos está aprobada para su uso en múltiples enfermedades. La inducción de PD-L1 contribuye al efecto inmunosupresor de los inhibidores de IMPDH. El inhibidor de IMPDH micofenolato de mofetilo no antagoniza el bloqueo de puntos de control inmunitario.

Zheng, Mm., Li, Jy., Guo, Hj. et al. IMPDH inhibitors upregulate PD-L1 in cancer cells without impairing immune checkpoint inhibitor efficacy. Acta Pharmacol Sin (2024). https://doi.org/10.1038/s41401-024-01411-8

La eliminación de caveolina-1 mitiga la metástasis del cáncer de mama a los pulmones a través de la desregulación de la integrina α3 en un modelo de cáncer de mama singénico inducido por 4T1

La caveolina-1 (Cav-1) es una proteína de balsa lipídica fundamental que desempeña una doble función como supresora y promotora de tumores. Aunque se ha reconocido su papel en la tumorigénesis, la progresión y la metástasis, la contribución explícita de Cav-1 al inicio de la metástasis pulmonar de las neoplasias malignas mamarias primarias sigue sin estar clara. **Dhirendra Pratap Singh, Rashmi Pathak, Naveen Chintalaramulu, Abhishek Pandit y colegas** presentaron la primera evidencia de que la inactivación de Cav-1 en las células epiteliales mamarias reduce significativamente la metástasis pulmonar en modelos murinos de cáncer de mama singénico. *In vitro*, la inactivación de Cav-1 en las células 4T1 suprimió la secreción de vesículas extracelulares, la motilidad celular y la secreción de MMP en comparación con los controles. Como complemento, los análisis *in vivo* demostraron una marcada reducción de los focos metastásicos pulmonares en ratones inyectados con células 4T1 inactivadas con Cav-1 en comparación con las células de tipo salvaje, lo que se corroboró aún más mediante el perfil de ARNm del tumor primario. Identificaron 21 genes de

migración de células epiteliales que exhiben una expresión variada en tumores derivados de células 4T1 inactivadas con Cav-1 y de tipo salvaje. El análisis de correlación y la inmunotransferencia revelaron además que Cav-1 podría regular la metástasis a través de la integrina α3 (ITGα3). El acoplamiento de proteínas *in silico* predijo una interacción entre Cav-1 e ITGα3, que se confirmó mediante co-inmunoprecipitación. Además, la inhibición de Cav-1 e ITGα3 corroboró su papel en la metástasis en el ensayo de migración celular.

Singh, D.P., Pathak, R., Chintalaramulu, N. et al. Caveolin-1 knockout mitigates breast cancer metastasis to the lungs via integrin α3 dysregulation in 4T1-induced syngeneic breast cancer model. Cancer Gene Ther 31, 1658–1668 (2024). https://doi.org/10.1038/s41417-024-00821-4

Estrategia de inhibición del oncogén activado por NF-κB para la terapia génica del cáncer

NF-κB es un objetivo prometedor para el tratamiento del cáncer debido a su sobreactivación en casi todos los cánceres, pero innumerables inhibidores de NF-κB rara vez se convirtieron en medicamentos clínicos debido a los efectos secundarios. A diferencia de los tratamientos tradicionales contra el cáncer que tienen como objetivo inhibir la actividad de NF-κB, el estudio de **Wei Dai, Jian Wu, Yingchun Shui, Qiuyue Wu, Jinke Wang y Xinyi Xia** desarrolla un nuevo enfoque denominado HOPE, que se centra en la activación del gen efector exógeno CRISPR-Cas13a dentro de las células cancerosas, lo que se logra utilizando el promotor específico de NF-κB DMP previamente construido, luego se dirige y suprime la expresión de los oncogenes TERT, PLK1, KRAS y MYC a nivel de ARNm. Los autores evaluaron los efectos antitumorales de HOPE en varias células cultivadas y confirmaron que podría inducir la muerte obvia de las células cancerosas sin afectar a las células normales. Al empaquetar HOPE en un virus adenoasociado (AAV) e inyectarlo por vía intravenosa para tratar ratones que fueron trasplantados subcutáneamente con cáncer colorrectal, esto validó que rAAV-HOPE podría inhibir significativamente el crecimiento del tumor sin efectos secundarios. Con base en los datos de scRNA-seq, observaron que HOPE podría activar el sistema inmunológico y disminuir la proporción de células cancerosas, en particular reduciendo la pluripotencialidad de las células cancerosas. Este estudio aclara el papel importante de HOPE en la inhibición del crecimiento de células cancerosas tanto *in vitro* como *in vivo* y, además, proporciona una nueva tecnología terapéutica para la terapia génica del cáncer.

Dai, W., Wu, J., Shui, Y. et al. NF-κB-activated oncogene inhibition strategy for cancer gene therapy. Cancer Gene Ther 31, 1632–1645 (2024). https://doi.org/10.1038/s41417-024-00828-x

Papel fisiopatológico de los canales iónicos y transportadores en el carcinoma hepatocelular

La incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) ha seguido aumentando anualmente en todo el mundo, y el CHC se ha convertido en una causa común de muerte relacionada con el cáncer. A pesar del gran progreso en la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen al desarrollo del CHC, el tratamiento del CHC sigue siendo un desafío considerable. Por lo tanto, la supervivencia y el pronóstico de los pacientes con CHC siguen siendo extremadamente malos. En los últimos años, el papel de los canales iónicos en la patogenia de las enfermedades se ha convertido en un tema candente. En el tejido hepático normal, los canales iónicos y los transportadores mantienen el equilibrio hídrico y electrolítico y la homeostasis ácido-base. Sin embargo, la disfunción de estos canales iónicos y transportadores puede conducir al desarrollo y progresión del CHC, por lo que se espera que estos canales iónicos y transportadores se conviertan en nuevos objetivos terapéuticos. **Li Zhang et al** revisan los canales iónicos y transportadores asociados con el CHC y se proponen objetivos potenciales para terapias nuevas y efectivas.

Zhang, L., Gu, H., Li, X. et al. Pathophysiological role of ion channels and transporters in hepatocellular carcinoma. Cancer Gene Ther 31, 1611–1618 (2024). https://doi.org/10.1038/s41417-024-00782-8

Taxonomía celular del nicho de médula ósea preleucémico de la leucemia mieloide aguda

Las leucemias surgen de mutaciones clonales recurrentes en las células madre/progenitoras (HSPC) que provocan cambios profundos en el microambiente de la médula ósea (BMM) que favorecen el crecimiento de células madre leucémicas (LSC) sobre las HSPC normales. Comprender la comunicación cruzada entre las HSPC mutadas preleucémicas y los BMM es fundamental para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para prevenir la leucemogénesis. **Chinmayee Goda, Rohan Kulkarni, Yaphet Bustos, Wenjun Li, Alexander Rudich y colegas** plantean la hipótesis de que las LSC preleucémicas (pLSC) inducen cambios en los BMM críticos para la leucemogénesis. Utilizando un modelo murino de LMA, realizaron la secuenciación de ARN de células individuales de células BMM preleucémicas (pBMM). Encontraron células madre mesenquimales $LepR^+$ reguladoras de HSC normales (nHSC) y células endoteliales disminuidas, junto con aumentos en fibroblastos $CD55^+$ y pericitos. Los fibroblastos $CD55^+$ preleucémicos tuvieron tasas de proliferación más altas y una expresión de colágeno disminuida, lo que sugiere una remodelación de la matriz extracelular durante la leucemogénesis. Es importante destacar que los ensayos de cocultivo encontraron que los fibroblastos $CD55^+$ preleucémicos expandieron significativamente las pLSC sobre las nHSC. Los autores identificaron un pBMM distinto y una nueva población de fibroblastos $CD55^+$ que se expande en pBMM que promueve la aptitud de las pLSC sobre las nHSC.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad maligna clonal de la sangre y la médula ósea (MO) que es heterogénea a nivel molecular, citogenético y clínico. Se identifican anomalías cromosómicas no aleatorias (p. ej., deleciones, translocaciones) en el 50-55% de todos los pacientes con LMA. En contraste, alrededor del 45-50% de todos los casos de LMA son citogenéticamente normales (LMA-CN). Si bien se han logrado avances en la comprensión de la biología de la LMA, el pronóstico aún es muy malo y existe una necesidad insatisfecha de desarrollar terapias nuevas y efectivas. Con el paso de los años se ha hecho evidente que junto con las mutaciones genéticas dentro del compartimento de células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC), las alteraciones en el microambiente de la médula ósea (BMM) también desempeñan un papel importante en la transformación, la resistencia a la terapia y la recaída. Por lo tanto, para desarrollar terapias efectivas contra la LMA, es fundamental comprender cómo las alteraciones genéticas intrínsecas en las HSPC cooperan con el BMM para facilitar el inicio, la persistencia y la resistencia a la terapia de la LMA. Si bien se han descrito alteraciones en el BMM en la leucemia en estado avanzado, la remodelación del BMM que ocurre durante la etapa preleucémica por parte de las HSC con mutaciones genéticas predisponentes a la LMA no se ha examinado por completo. La mayoría de los estudios sobre el nicho de la médula ósea han utilizado modelos murinos de transducción transgénica o viral que inducen la expresión no fisiológica de oncogenes fuertes que pueden causar una enfermedad agresiva por sí mismos, como la transducción viral de HSPC con translocaciones MLL(KMT2A) o modelos PDX que carecen de una fase preleucémica. Por lo tanto, investigar los cambios que ocurren en la médula ósea antes de que se manifieste la enfermedad puede ayudarnos a identificar posibles biomarcadores o nuevos factores que contribuyen a la expansión clonal preleucémica y, en última instancia, a la progresión de la leucemia. Estos mecanismos han sido difíciles de identificar anteriormente, ya que la enfermedad en estado avanzado da lugar a una infiltración masiva de blastos en la médula ósea, o pueden dejar de ser necesarios después de la etapa preleucémica.

Goda, C., Kulkarni, R., Bustos, Y. et al. Cellular taxonomy of the preleukemic bone marrow niche of acute myeloid leukemia. Leukemia (2024). https://doi.org/10.1038/s41375-024-02415-3

El mejor momento del mes para tratar el cáncer de mama

¿Se podrían mejorar las tasas de supervivencia del cáncer de mama simplemente programando el tratamiento en una etapa específica del ciclo menstrual? Los datos de ratones y humanos sugieren que la sensibilidad a la quimioterapia se ve afectada por las fluctuaciones en las hormonas ováricas.

Además de preparar el cuerpo para un posible embarazo, el ciclo menstrual afecta la función de muchos tipos de células en una variedad de órganos. Las variaciones en las hormonas ováricas estrógeno y progesterona a lo largo del ciclo también podrían influir en la respuesta a las terapias contra el cáncer. En un artículo publicado en *Nature*, **Bornes et al** revelan que el ciclo menstrual modifica la sensibilidad al tratamiento del cáncer de mama. Este resultado plantea nuevas posibilidades terapéuticas. ¿Se podrían mejorar las tasas de supervivencia del cáncer de mama administrando quimioterapia a las personas en un momento específico del mes?

La quimioterapia se administra típicamente a las personas después de que se les haya extirpado quirúrgicamente tejido de cáncer de mama, con el objetivo de matar cualquier célula cancerosa que pueda haber quedado en la mama u otras partes del cuerpo. Sin embargo, la administración de quimioterapia antes de la cirugía, un enfoque llamado quimioterapia neoadyuvante, está en aumento. Con este enfoque, se administran múltiples dosis de quimioterapia a las personas durante varios meses, lo que hace que el cáncer se reduzca y sea más fácil de extirpar quirúrgicamente.

Cuando la quimioterapia neoadyuvante es tan eficaz que no se detecta cáncer en la muestra de tejido mamario extirpado quirúrgicamente ni en los ganglios linfáticos circundantes, se habla de una respuesta patológica completa. Este resultado se asocia con mejores tasas de supervivencia en comparación con los casos en los que el cáncer no responde tan bien al tratamiento. Desafortunadamente, la respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama se produce solo en un 20% de los casos. Las causas de las diferencias en la sensibilidad a la quimioterapia entre individuos es un área clave de interés en la investigación.

Bornes y sus colegas realizaron experimentos en ratones para estudiar cómo las fluctuaciones en las hormonas ováricas afectan la sensibilidad del cáncer de mama a los medicamentos de quimioterapia. Los autores informan que los medicamentos fueron más eficaces para reducir el tamaño de los tumores de los ratones en la etapa del ciclo hormonal en la que la progesterona es baja en comparación con la etapa en la que la progesterona es alta. Los investigadores también investigaron este fenómeno de forma retrospectiva, utilizando datos existentes recopilados de personas que recibieron tratamiento para el cáncer de mama. Los autores descubrieron que quienes habían recibido quimioterapia neoadyuvante en la etapa de baja progesterona del ciclo tenían más probabilidades de tener una respuesta patológica completa en comparación con quienes habían recibido tratamiento cuando su progesterona era alta.

Sorprendentemente, el efecto de la fluctuación hormonal se relacionaba específicamente con la primera dosis de quimioterapia. En muchas personas, el ciclo menstrual se detiene durante el tratamiento porque la quimioterapia es tóxica para los ovarios. Los ciclos hormonales de los ratones utilizados en el estudio también se detuvieron cuando se les administró quimioterapia. Sin embargo, el resultado, en términos de sensibilidad al tratamiento y respuesta patológica completa, todavía era evidente después de múltiples dosis de quimioterapia, como lo demuestran los estudios con ratones y los datos humanos. Esto sugiere que la primera dosis de quimioterapia podría preparar la respuesta a las dosis posteriores, lo que hace que el entorno hormonal en el momento de la primera dosis sea crucial para determinar el resultado general del tratamiento.

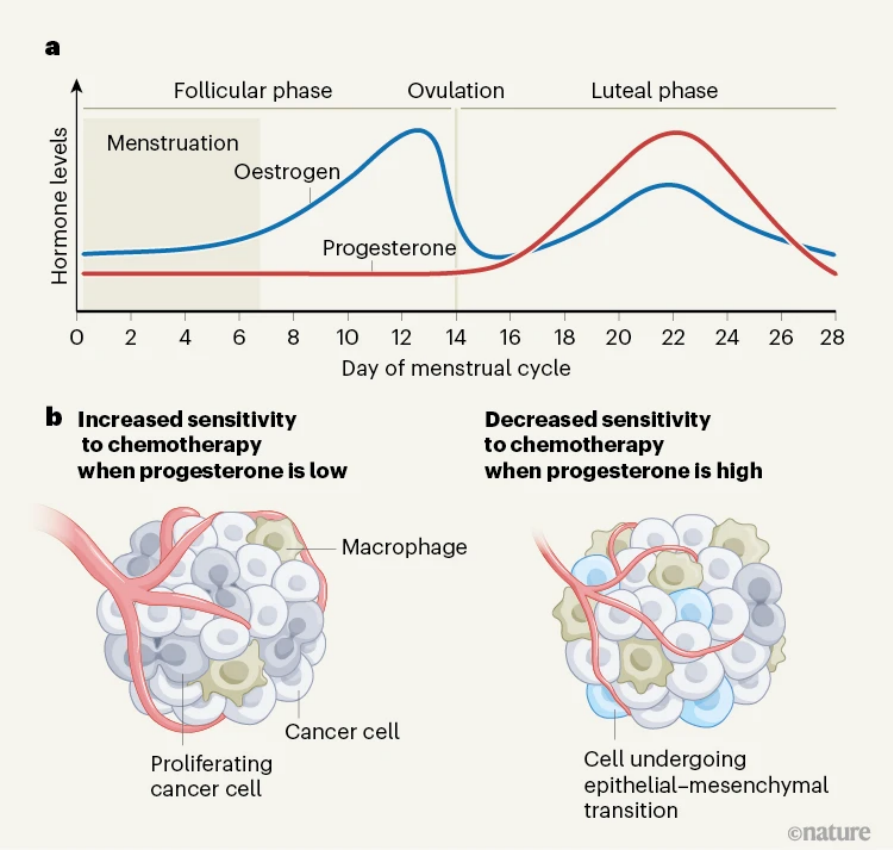
Los cánceres de mama se pueden clasificar en diferentes subtipos en función de los receptores en su superficie celular. Algunas células tumorales tienen receptores que les permiten utilizar hormonas ováricas para crecer; otras no. En los estudios tanto en ratones como en humanos, se produjeron variaciones en la respuesta a la quimioterapia vinculadas al ciclo independientemente de si las células de cáncer de mama tenían receptores para hormonas ováricas. Por lo tanto, los mecanismos biológicos que actúan no son necesariamente específicos de un subtipo particular de cáncer de mama, y tal vez las respuestas de otros cánceres a la quimioterapia también podrían verse afectadas por la etapa del ciclo menstrual. Podrían estar involucrados múltiples mecanismos biológicos.

Otros mecanismos potenciales explorados por Bornes y colegas incluyeron la proliferación de células cancerosas; un fenómeno asociado con cambios en la identidad celular llamado transición epitelial-mesenquimal, que podría afectar la sensibilidad a la quimioterapia; y otro mecanismo que modula el

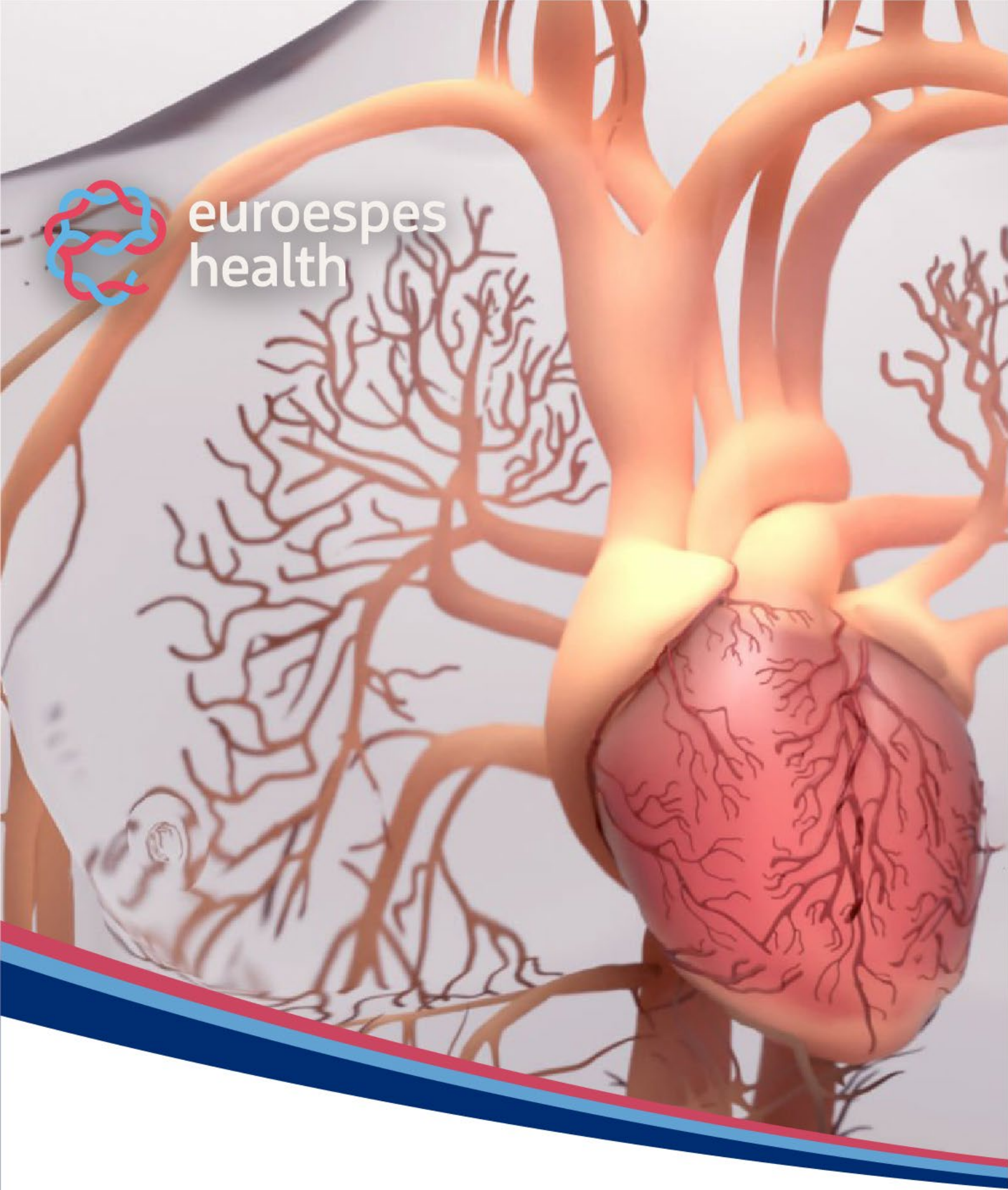
diámetro de los vasos sanguíneos en el tumor, lo que podría limitar la administración de medicamentos.

El cáncer de mama a menudo se considera una enfermedad de personas mayores. Pero alrededor del 30% de las personas con cáncer de mama tienen menos de 50 años y probablemente son premenopáusicas en el momento del diagnóstico, lo que significa que aún están pasando por ciclos menstruales. El ciclo menstrual ha sido durante mucho tiempo un factor interesante, pero poco comprendido, en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama premenopáusico. Esto se debe a que el ciclo menstrual es difícil de estudiar en el entorno clínico del cáncer de mama, dada la variabilidad en la duración y regularidad del ciclo entre individuos, cómo se define en los protocolos clínicos y cómo afecta la biología de un individuo. Debido a que el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, muchas personas premenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama se acercarán a la menopausia, cuando los ciclos menstruales pueden alterarse e irregularizarse. Para complicar aún más las cosas, los eventos vitales estresantes, como un diagnóstico de cáncer, también pueden alterar las fluctuaciones hormonales habituales a lo largo del ciclo.

¿Qué significan los hallazgos de Bornes y sus colegas para el futuro del tratamiento del cáncer de mama? Este es un estudio de prueba de concepto y se requerirán ensayos clínicos para determinar si la sincronización de la quimioterapia en una etapa específica del ciclo menstrual conduce a mejores resultados para las personas. El diseño de dichos estudios deberá tener en cuenta los desafíos de la investigación relacionada con el ciclo menstrual en el entorno clínico del cáncer de mama. Puede haber lecciones valiosas que se puedan aplicar de investigaciones anteriores que buscaron determinar la etapa óptima del ciclo menstrual para la cirugía del cáncer de mama, que hasta ahora no ha sido concluyente. No obstante, este estudio de Bornes et al es un avance emocionante e importante en la comprensión de los científicos sobre la sensibilidad a la quimioterapia, y uno que podría allanar el camino para una mejor supervivencia del cáncer de mama.



Wendy V. Ingman. Nature. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-03847-8
Bornes, L. et al. Nature. https://doi.org/10.1038/s41586-024-08276-1 (2024).



Enfermedades Cardiovasculares

La FOSL1 endotelial impulsa la lesión miocárdica inducida por angiotensina II a través de MYH9 regulado positivamente por AT1R

La remodelación vascular representa una base patológica para las patologías miocárdicas, incluida la hipertrofia miocárdica y el infarto de miocardio, que en última instancia pueden conducir a una insuficiencia cardíaca. El mecanismo molecular de la remodelación vascular inducida por angiotensina II (Ang II) después de la reperfusión del infarto de miocardio es complejo y aún no se comprende por completo. **Wen-jing Zhao, Yi Qian, Yi-feng Zhang, Ai-hua Yang, Jia-xin Cao, Hong-yan Qian, Yi Liu y Wei-zhong Zhu** examinaron el efecto de la infusión de Ang II en la remodelación vascular cardíaca en ratones. La secuenciación de células individuales mostró un enriquecimiento de la vía del citoesqueleto inducido por Ang II y que FOS like-1 (FOSL1) afectó la disfunción endotelial cardíaca del ratón mediante análisis de pseudotiempo. La cadena pesada de miosina 9 (MYH9) se expresó predominantemente en células endoteliales cardíacas primarias. El bloqueador del receptor de tipo I de Ang II telmisartán y el inhibidor de la proteína quinasa C estaurosporina suprimieron la regulación positiva inducida por Ang II de la fosforilación de MYH9 y FOSL1 en células endoteliales de la vena umbilical humana. El silenciamiento de MYH9 abolió la inhibición de la angiogénesis mediada por Ang II en células endoteliales de la vena umbilical humana y atenuó la hiperpermeabilidad vascular inducida por AngII. Descubrieron que FOSL1 se unía directamente al promotor MYH9 y, por lo tanto, activaba la transcripción de MYH9 mediante el reportero de luciferasa dual y los ensayos de inmunoprecipitación de cromatina, lo que conduce a la disfunción vascular. *In vivo*, 6 semanas después de inyectar el virus adenoasociado-ENT que porta el ARN de horquilla corta impulsado por el promotor de la tirosina quinasa TEK (tie) para silenciar FOSL1 (AAV-tie-shFOSL1), la función cardíaca representada por la fracción de eyección y el acortamiento fraccional mejoró, la fibrosis miocárdica disminuyó, los niveles de proteína de FOSL1 fosforilado, MYH9 y colágeno tipo I alfa se redujeron y la densidad vascular cardíaca se recuperó en ratones con silenciamiento específico de Fosl1 en ratones infundidos con Ang II. En ratones con isquemia-reperfusión, los ratones AAV-shFosl1 tuvieron un tamaño de infarto reducido y una función cardíaca preservada en comparación con los ratones AAV de control. Estos hallazgos sugieren un papel crítico del eje FOSL1/MYH9 en la obstaculización de la remodelación vascular inducida por Ang II. FOSL1 es un objetivo terapéutico potencial en las lesiones de células endoteliales inducidas por isquemia-reperfusión miocárdica.

Zhao, Wj., Qian, Y., Zhang, Yf. et al. Endothelial FOSL1 drives angiotensin II-induced myocardial injury via AT1R-upregulated MYH9. Acta Pharmacol Sin (2024). https://doi.org/10.1038/s41401-024-01410-9

La función vascular en la hipertensión

Las pruebas de función vascular se han utilizado para evaluar la gravedad de la aterosclerosis y los resultados de dichas pruebas pueden proporcionar información adicional para la estratificación del riesgo cardiovascular y ofrecer la oportunidad de una intervención oportuna para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o antecedentes de eventos cardiovasculares. La evaluación de la función vascular también proporciona información para comprender la fisiopatología de los trastornos cardiometabólicos. Los índices de función vascular pueden servir como marcadores sustitutos para investigar los efectos de las intervenciones terapéuticas sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.

Fisiopatología de la función endotelial

El riesgo cardiovascular está fuertemente influenciado por muchos factores ambientales. Entre estos, la estación puede tener una fuerte influencia en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En general, la morbilidad y mortalidad cardiovascular son más altas en invierno que en otras estaciones. Sin embargo, sigue sin estar claro si la función vascular se ve afectada por la estación o la temperatura exterior. **Maruhashi et al** demostraron que no había asociación significativa de la vasodilatación

mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial, un índice de la función endotelial, o la vasodilatación inducida por nitroglicerina (NID) de la arteria braquial, un índice de vasodilatación independiente del endotelio, con la estación o la temperatura exterior, lo que sugiere que no es necesario considerar la estación o la temperatura exterior al interpretar los resultados de las mediciones de FMD y NID cuando las pruebas de función vascular se realizan en una habitación con temperatura controlada con poca fluctuación en las condiciones y que la función vascular no está asociada con las variaciones estacionales en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Es posible que la diferencia de temperatura entre el interior y el exterior afecte la función vascular a través del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, hasta donde sabemos, no ha habido ningún estudio en el que se haya investigado la influencia de la diferencia de temperatura entre el interior y el exterior en la función vascular. Además, se necesitan más estudios para determinar si la asociación no significativa de la función vascular con la estación o la temperatura exterior se puede aplicar a ubicaciones con un rango marcadamente diferente de temperaturas exteriores.

La hiperuricemia puede estar asociada con disfunción endotelial, y se ha demostrado que los inhibidores de la xantina oxidorreductasa (XOR) mejoran la función endotelial. Sin embargo, aún queda por determinar si la mejora de la función endotelial por los inhibidores de XOR se debe a la reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) o la producción de ácido úrico. **Kurajoh et al** investigaron las asociaciones de la actividad plasmática de XOR y los niveles séricos de ácido úrico con FMD en 395 sujetos sin terapia reductora de urato en un estudio transversal. Demostraron que la actividad plasmática de XOR, pero no el nivel sérico de ácido úrico, se asoció significativamente con FMD después del ajuste por otros factores de confusión y que el nivel sérico de ácido úrico no fue un mediador de la asociación de la actividad plasmática de XOR con FMD. Estos hallazgos sugieren que XOR contribuye a la disfunción endotelial a través de la producción de ROS, pero no de la producción de ácido úrico, y que la mejora de la función endotelial por los inhibidores de XOR puede deberse principalmente a la reducción de ROS, pero no a la reducción de ácido úrico. Los resultados de este estudio son inconsistentes con los resultados de estudios previos que han demostrado una asociación significativa entre el ácido úrico y la disfunción endotelial en un diseño de estudio transversal o prospectivo. Las razones exactas de esta discrepancia no están claras. En los estudios previos, no se midió la actividad de XOR. Es posible que la asociación entre el ácido úrico y la disfunción endotelial pueda volverse menos significativa cuando se ajusta por la actividad de XOR. El nivel medio de ácido úrico sérico fue de 5.4 mg/dl (4.6–6.4 mg/dl) y la prevalencia de hiperuricemia (nivel de ácido úrico sérico > 7.0 mg/dl) fue del 13.4% en este estudio. Por lo tanto, puede haber sido difícil investigar el efecto de la hiperuricemia sobre la disfunción endotelial.

Se han implicado varias mutaciones genéticas en la patogenia del aldosteronismo primario. Las mutaciones somáticas en KCNJ5 son las mutaciones genéticas identificadas con mayor frecuencia en pacientes con adenoma productor de aldosterona (APA), con incidencias de alrededor del 40% en los países occidentales y alrededor del 70% en el este de Asia. La mutación de KCNJ5 causa una producción excesiva de aldosterona al regular positivamente la expresión de CYP11B2, el gen que codifica la aldosterona sintasa, en el APA. **Kishimoto et al** investigaron las asociaciones entre las mutaciones de KCNJ5 y los cambios en la función vascular después de la adrenalectomía en pacientes con APA. Demostraron que la FMD y la NID se deterioraron significativamente en pacientes con AAF en comparación con aquellos con hipertensión esencial, independientemente de la presencia o ausencia de la mutación KCNJ5 al inicio, y que la FMD y la NID mejoraron significativamente en pacientes con AAF con mutación KCNJ5 después de la adrenalectomía, con correlaciones significativas de reducciones en la concentración plasmática de aldosterona con mejoras en la FMD y la NID, mientras que solo la NID mejoró en pacientes con AAF sin mutación KCNJ5 después de la adrenalectomía. Estos hallazgos sugieren que la mutación KCNJ5 es un predictor de la mejora en la función endotelial después de la adrenalectomía en pacientes con AAF. Los mecanismos exactos subyacentes a la mejora en la FMD después de la adrenalectomía en pacientes con AAF con mutación KCNJ5 no están claros. Es generalmente conocido que los niveles de aldosterona son más altos en pacientes con AAF con mutación KCNJ5 que en aquellos sin mutación KCNJ5. Por lo tanto, la gran reducción en los niveles de aldosterona con la adrenalectomía en pacientes con AAF con mutación KCNJ5 puede contribuir a la mejora en la función endotelial después de la adrenalectomía. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la concentración plasmática de aldosterona

antes y después de la adrenalectomía entre los pacientes con AAF con mutación KCNJ5 y aquellos sin mutación KCNJ5. Se necesitan más estudios para investigar los mecanismos entre la mutación KCNJ5 y la función endotelial en pacientes con AAF.

Evaluación de riesgos

Los índices de la función endotelial pueden servir como marcadores pronósticos de eventos cardiovasculares. **Okawa et al** investigaron la asociación entre la función endotelial evaluada por el índice de hiperemia reactiva vascular periférica (RHI) y los eventos cardiovasculares a 5 años después de la ablación con catéter de radiofrecuencia para la fibrilación auricular (FA). Demostraron que la disfunción endotelial, definida como un RHI < 2.1 evaluado antes de la ablación de la FA, se asoció significativamente con eventos cardiovasculares después de la ablación de la FA independientemente de la puntuación CHA2DS2-VASc. Estos hallazgos sugieren que la función endotelial, evaluada por el RHI antes de la ablación de la FA, se puede utilizar como un marcador pronóstico de eventos cardiovasculares después de la ablación de la FA independientemente de la puntuación CHA2DS2-VASc en pacientes con FA. La disfunción endotelial es el primer paso en la aterosclerosis y está estrechamente asociada con el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. Por lo tanto, la disfunción endotelial evaluada por RHI puede servir como un marcador pronóstico de eventos cardiovasculares después de la ablación de FA. La asociación entre RHI y recurrencia de FA no se evaluó en este estudio. Sin embargo, **Shin et al** demostraron que la función endotelial basal evaluada por FMD se asoció significativamente con la recurrencia de la arritmia después de la ablación de FA. También demostraron que FMD mejoró en pacientes con mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal mediante una ablación exitosa de FA. Se cree que el principal mecanismo por el cual la función endotelial mejora en pacientes en ritmo sinusal después de la ablación de FA es que la tensión de corte turbulenta irregular inducida por FA se restaura a una tensión de corte laminar regular, lo que puede mejorar la expresión y la actividad de la óxido nítrico (NO) sintasa endotelial y, en consecuencia, la biodisponibilidad del NO.

El endotelio vascular expresa y secreta endocan (o molécula específica de células endoteliales 1 [ESM-1]), un proteoglicano soluble de sulfato de dermatán, en particular durante la inflamación. Por lo tanto, el endocan se puede utilizar como un marcador bioquímico de la función endotelial. **Behnoush et al** realizaron una revisión sistemática y un metanálisis de estudios en los que se investigaron los niveles séricos o plasmáticos de endocan en pacientes con hipertensión y controles sanos. Demostraron que los niveles circulantes de endocan eran significativamente más altos en pacientes con hipertensión que en controles sanos, lo que sugiere que el endocan se puede utilizar como un marcador de la función endotelial en pacientes con hipertensión. Se necesitan más estudios para determinar si los niveles circulantes de endocan se correlacionan con un marcador establecido de la función endotelial y si el endocan proporciona información adicional para la estratificación del riesgo cardiovascular independientemente de la presión arterial en pacientes con hipertensión.

Intervención

La diabetes se asocia con disfunción endotelial, que puede conducir a la progresión de la aterosclerosis y al desarrollo de eventos cardiovasculares. Se espera que los agentes reductores de glucosa mejoren la función endotelial en pacientes con diabetes. Sin embargo, los efectos comparativos de los agentes reductores de glucosa en la función endotelial siguen sin estar claros. **Kim et al** realizaron un metanálisis en red para investigar los efectos comparativos de los agentes reductores de glucosa en la función endotelial evaluada por FMD en pacientes con diabetes tipo 2. Demostraron que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1RA) y las tiazolidinedionas (TZD) tenían efectos significativamente más beneficiosos que un placebo en la FMD, y que los efectos de las TZD en la mejora de la FMD eran superiores a los efectos de los agentes reductores de glucosa, incluidos los inhibidores de SGLT2 y los GLP-1RA. Estos resultados respaldan la evidencia de grandes ensayos clínicos de que los inhibidores de SGLT2, los GLP-1RA y las TZD reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina se considera una causa importante de disfunción endotelial. Aunque se espera que los inhibidores de SGLT2 y los GLP-1RA

mejoren la resistencia a la insulina a través de la reducción de peso, las TZD se dirigen directamente y tratan específicamente la resistencia a la insulina, lo que puede conducir al efecto superior de las TZD en la función endotelial en comparación con los SGLT2 y los GLP1-RA.

Rigidez arterial

Recientemente, la ve*loci*dad de onda de pulso braquial-tobillo (baPWV) se ha utilizado ampliamente en la práctica clínica como un marcador de rigidez arterial para evaluar la gravedad de la aterosclerosis y el riesgo de eventos cardiovasculares. Anteriormente, en las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) de 2018, solo se indicaba la ve*loci*dad de la onda de pulso carótido-femoral (cfPWV) como marcador de rigidez arterial para la evaluación del daño orgánico mediado por hipertensión. Sin embargo, en las directrices de la ESH de 2023 para el tratamiento de la hipertensión arterial, la baPWV se describió por primera vez como una medida de rigidez arterial junto con la cfPWV.

Aunque la medición de la baPWV es simple, reproducible e independiente del operador, existen algunas limitaciones para su uso como marcador de rigidez arterial. La principal limitación es que la baPWV no refleja con precisión la rigidez arterial real en una pierna con un índice tobillo-brazo bajo (<0.95) porque la ve*loci*dad de la onda de pulso puede verse afectada por lesiones estenóticas u oclusivas en las arterias de las extremidades inferiores, lo que da como resultado valores de baPWV más bajos. La baPWV también puede verse afectada por el tamaño corporal. **Ishida et al** investigaron las asociaciones de baPWV con el área de grasa visceral (VFA) evaluada mediante tomografía computarizada abdominal y varios índices antropométricos de obesidad, incluido el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la relación cintura-altura, un índice de forma corporal (ABSI) y el índice de redondez corporal, en 2789 sujetos. Demostraron que VFA y los índices antropométricos, excepto ABSI, estaban inversamente asociados con baPWV. Estos resultados sugieren que baPWV mejora con el aumento del peso corporal. Aunque los mecanismos precisos subyacentes a la asociación negativa entre el IMC y baPWV no están claros, una posible explicación es que un diámetro arterial más grande en sujetos obesos que en sujetos delgados contribuye a la asociación negativa entre el IMC y baPWV. Dado que la PWV disminuye a medida que aumenta el diámetro de los vasos, un diámetro arterial más grande puede estar asociado con una PWV más baja en sujetos obesos, lo que puede explicar parcialmente la asociación negativa entre el IMC y baPWV. Sin embargo, aún queda por dilucidar si un valor más bajo de baPWV en sujetos obesos refleja verdaderamente el efecto protector de la obesidad sobre la rigidez arterial (paradoja de la obesidad) y si los valores de corte generales de baPWV para la evaluación del riesgo cardiovascular (<1400 cm/s para riesgo bajo, 1400–1800 cm/s para riesgo intermedio y >1800 cm/s para riesgo alto) se pueden aplicar a sujetos obesos.

La baPWV también puede verse afectada por la posición corporal durante la medición. **Alhalimi et al** demostraron que la baPWV aumentó gradualmente con el aumento del ángulo de la parte superior del cuerpo durante la medición y que el aumento de la baPWV se volvió estadísticamente significativo cuando la posición corporal se inclinó hacia arriba 10° o más. Por el contrario, la flexión de la rodilla disminuyó la baPWV en cualquier ángulo de la parte superior del cuerpo. Estos resultados indican la importancia de medir la baPWV en la posición supina correcta para una evaluación precisa de la rigidez arterial.

El aumento de la rigidez arterial puede ejercer efectos nocivos sobre el corazón al aumentar la poscarga cardíaca y disminuir el flujo sanguíneo coronario. **Yatsu et al** investigaron los cambios nocturnos en la rigidez arterial evaluados por el índice vascular cardiotobillo (CAVI) y la asociación entre el aumento nocturno del CAVI y los trastornos respiratorios del sueño en 60 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda (IC). Demostraron que el CAVI aumentó significativamente durante la noche y que los trastornos respiratorios del sueño moderados a graves y los eventos respiratorios obstructivos se asociaron significativamente con un aumento nocturno del CAVI, lo que sugiere que la apnea obstructiva del sueño, en lugar de la apnea central del sueño, se asocia con un aumento nocturno del CAVI. Estos hallazgos sugieren que los trastornos respiratorios del sueño pueden afectar negativamente a los pacientes con IC aguda a través de un aumento nocturno de la rigidez arterial. Durante la fase aguda de la IC, el cambio de líquido puede predisponer

a la apnea obstructiva del sueño, que a su vez puede conducir a un aumento nocturno del CAVI, es decir, un aumento de la rigidez aórtica. La mayor rigidez aórtica aumenta la poscarga del ventrículo izquierdo, lo que forma un círculo vicioso entre la apnea obstructiva del sueño y la IC aguda.

Se ha demostrado que la diferencia de presión arterial sistólica (IAD) entre brazos es un predictor significativo de eventos cardiovasculares. **Shiina et al** investigaron la asociación entre la apnea obstructiva del sueño (OSA) y la IAD en 2643 sujetos consecutivos que se sometieron a polisomnografía. Demostraron que la OSA se asociaba de forma independiente con una IAD ≥ 10 mmHg, lo que sugiere que la OSA contribuye a los cambios estructurales en la aorta torácica a través de la presión intratorácica negativa. El presunto mecanismo de la asociación entre la IAD y la OSA es que la presión intratorácica negativa generada en pacientes con OSA se asocia con la remodelación aórtica, la disección aórtica, el aneurisma aórtico y el aumento del diámetro de la aorta torácica, lo que resulta en la IAD.

Tomiyama et al investigaron la asociación entre el estado de por vida de cada factor de riesgo cardiovascular y la tasa de progresión de la rigidez arterial evaluada por baPWV en 3763 sujetos no tratados durante un período de 16 años. Los autores demostraron que el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la diabetes, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y la hiperuricemia se asociaron de forma independiente con la progresión rápida de baPWV, mientras que el índice de masa corporal y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad no se asociaron con la progresión de baPWV.

Ishida et al investigaron las asociaciones de baPWV y el estado de la presión arterial con la enfermedad cerebral de vasos pequeños (CSVD), incluidas las hiperintensidades de la sustancia blanca, las microhemorragias cerebrales, los infartos lacunares silenciosos y los espacios perivasculares agrandados, en un estudio transversal de 1894 participantes sin accidente cerebrovascular que se sometieron a imágenes por resonancia magnética cerebral y mediciones de baPWV en un chequeo médico. Los autores demostraron que una baPWV elevada (≥14.63 m/s) se asociaba significativamente con un mayor riesgo de ECVS independientemente del estado de la presión arterial y que la asociación entre baPWV y ECVS era más fuerte en los participantes menores de 60 años que en los participantes ≥60 años. Estos resultados sugieren que una mayor rigidez arterial puede ser un contribuyente más importante a la ECVS que el estado de la presión arterial en individuos libres de ACV, particularmente en individuos más jóvenes. Las asociaciones entre baPWV y cada subtipo de ECVS no se evaluaron en este estudio.

Zhen et al investigaron si la rigidez arterial evaluada por la baPWV se asociaba de forma independiente con la aparición de IC en 40 064 participantes sin antecedentes de IC o FA, con un período de seguimiento medio de 5.53 años. Los autores demostraron que los participantes con baPWV limítrofe (1400≤baPWV<1800 cm/s) y los participantes con baPWV elevada (≥1800 cm/s) tenían un riesgo significativamente mayor de IC incidente que los participantes con baPWV normal (<1400 cm/s), lo que sugiere que la rigidez arterial contribuye al desarrollo de IC y que la baPWV puede utilizarse como marcador pronóstico de IC.

Para la salud cardiovascular (CVH), la Asociación Estadounidense del Corazón propuso el uso de un compuesto de marcadores CVH ideales para la prevención de enfermedades cardiovasculares, llamado *Life's Essential 8* (LE8), que incluye ocho componentes de CVH: dieta saludable, participación en actividad física, evitar la nicotina, sueño saludable, peso saludable y niveles saludables de lípidos en sangre, glucosa en sangre y presión arterial. Wu et al. investigaron si la puntuación CVH calculada a partir de las métricas LE8 predice la progresión de baPWV y el riesgo de accidente cerebrovascular en 68 885 sujetos. Los autores demostraron que una mejor puntuación CVH se asoció con una baPWV más baja al inicio, una progresión más lenta de baPWV y un menor riesgo de eventos de accidente cerebrovascular durante un período de seguimiento medio de 5.65 años y que el 9.07% de la asociación total entre la puntuación CVH y el accidente cerebrovascular incidente estuvo mediada por baPWV. Estos resultados sugieren que la puntuación CVH, evaluada mediante métricas EL8, puede servir como marcador pronóstico de la progresión de baPWV y la incidencia de ACV, y que la adherencia a un estilo de vida saludable y el mantenimiento de los parámetros metabólicos dentro de los rangos normales pueden prevenir el endurecimiento arterial y los eventos de ACV.

Otros parámetros

Se pueden obtener automáticamente formas de onda de volumen de pulso de alta calidad de los brazos y los tobillos en poco tiempo durante la medición del índice tobillo-brazo (ITB) utilizando un aparato pletismográfico de volumen (Form PWV/ABI, Omron Health Care Co., Kioto, Japón). El dispositivo calcula automáticamente los parámetros de registro de volumen de pulso (PVR), incluido el tiempo de ascenso (UT), el tiempo de tránsito desde el nadir hasta el pico de la onda de pulso y el porcentaje de presión arterial media (%MAP), el porcentaje del área de volumen de pulso encerrada en relación con el rectángulo con la base y la amplitud del pulso, de cada extremidad y muestra estos parámetros inmediatamente después de las mediciones del ITB, lo que conduce al uso clínico de UT y %MAP en combinación con el ITB. Las formas de onda del pulso en las extremidades se registraron y almacenaron durante 10 s. Se midieron el tiempo de ascenso y el %MAP para cada forma de onda del pulso, y se calcularon automáticamente las medias de los tiempos de ascenso y los %MAP obtenidos en el registro de 10 s. Las formas de onda del volumen del pulso de las extremidades con lesiones arteriales estenóticas u oclusivas se caracterizan por la ausencia de una muesca dicrótica, una pendiente descendente sistólica prolongada, un pico sistólico redondo y una onda aplanada, lo que resulta en un tiempo de ascenso prolongado y un %MAP aumentado. Estudios clínicos recientes han demostrado que tanto el UT como el %MAP en el tobillo pueden servir como marcadores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, hay poca información sobre si el UT o el %MAP son más útiles para la evaluación del riesgo cardiovascular en individuos con un ITB normal. **Maruhashi et al** investigaron los valores de corte óptimos de UT y %MAP para identificar pacientes con CAD clínica y compararon directamente la precisión diagnóstica de UT y la de %MAP para CAD clínica en individuos con un ITB normal. Demostraron que los valores de corte óptimos de UT y %MAP para diagnosticar CAD clínica obtenidos a partir de análisis de curvas ROC (receptor operating curve) fueron 148 ms y 40.4%, respectivamente, que fueron mucho más bajos que los valores de corte recomendados de 180 ms para UT y 45.0% para %MAP para la detección de enfermedad arterial de las extremidades inferiores, y que el valor del área bajo la curva de UT fue significativamente más alto que el de %MAP. Además, la adición de UT, pero no de %MAP, a los factores de riesgo tradicionales mejoró la precisión diagnóstica para CAD clínica. Estos hallazgos sugieren que UT es más útil que %MAP para identificar pacientes con CAD clínica en individuos con un ITB normal. Se debe prestar más atención a los parámetros PVR, especialmente UT en el tobillo, para identificar pacientes con CAD clínica, lo que puede reducir el riesgo de pasar por alto pacientes con un alto riesgo cardiovascular en individuos con un ITB normal.

Maruhashi, T., Higashi, Y. Current topic of vascular function in hypertension in 2023–2024. Hypertens Res 47, 3310–3317 (2024). https://doi.org/10.1038/s41440-024-01885-3

euroespes health

Enfermedades Metabólicas

Control NK2R del gasto energético y alimentación para tratar enfermedades metabólicas

La combinación de la disminución de la ingesta de alimentos y el aumento del gasto energético representa una estrategia poderosa para contrarrestar enfermedades cardiometabólicas como la obesidad y la diabetes tipo 2. Sin embargo, los enfoques farmacológicos actuales requieren la conjugación de múltiples agonistas de receptores para lograr ambos efectos. Hasta el momento, no se ha llegado a la práctica clínica ninguna opción segura para gastar energía. **Frederike Sass, Tao Ma, Jeppe H. Ekberg, Melissa Kirigiti, Mario G. Ureña, Lucile Dollet, Jenny M. Brown y colegas** muestran que la activación del receptor de neuroquinina 2 (NK2R) es suficiente para suprimir el apetito a nivel central y aumentar el gasto energético a nivel periférico. Los autores se centraron en el NK2R después de revelar sus vínculos genéticos con la obesidad y la glucosa. Sin embargo, hasta ahora no se ha podido explotar terapéuticamente la señalización de NK2R porque su ligando endógeno, la neuroquinina A, tiene una vida corta y carece de especificidad del receptor. Por lo tanto, desarrollaron agonistas selectivos de NK2R de acción prolongada con potencial para la administración una vez por semana en humanos. En ratones, estos agonistas provocan pérdida de peso al inducir el gasto de energía y la supresión no aversiva del apetito que evita la señalización canónica de la leptina. Además, una pinza hiperinsulinémica-euglucémica revela que el agonismo de NK2R aumenta de forma aguda la sensibilización a la insulina. En macacos diabéticos y obesos, la activación de NK2R disminuye significativamente el peso corporal, la glucemia, los triglicéridos y el colesterol en sangre, y mejora la resistencia a la insulina. Estos hallazgos identifican un único receptor diana que aprovecha tanto los programas de gasto energético como los de supresión del apetito para mejorar la homeostasis energética y revertir la disfunción cardiometabólica en todas las especies.

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

Efectos causales de la enfermedad del hígado graso no alcohólico materno en los resultados adversos del embarazo

Los estudios observacionales han asociado la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) con eventos adversos del embarazo, pero los hallazgos muestran heterogeneidad, lo que deja poco clara la dirección causal y las vías de mediación. **Qiuyan Luo, Guoting Liu, Qiulan Li, Jinghong Lu, Wenjing Zheng, Yukui Huang y Cun Li** investigaron la relación causal entre la NAFLD y varios eventos del embarazo, y dilucidaron las vías de mediación subyacentes al tiempo que se determina la proporción de esta correlación que está mediada por estas vías.

Se realizó un estudio de asociación de todo el genoma que involucró a más de 6 millones de participantes empleando la aleatorización mendeliana (MR) y el análisis de mediación. El estudio utilizó la EHGNA predicha genéticamente como exposición y los rasgos cardiometabólicos como mediadores, con varios eventos adversos del embarazo como resultados. El análisis principal se realizó utilizando el enfoque de varianza inversa ponderada (IVW), mientras que los análisis de sensibilidad incluyeron los métodos de mediana ponderada, moda ponderada, MR-Egger y MR-PRESSO. Los análisis de mediación se realizaron utilizando un marco MR de dos pasos.

En este estudio de cohorte de RM, se encontró que la EHGNA estaba fuertemente asociada con riesgos elevados de diabetes gestacional y HDP, incluyendo cualquier HDP, hipertensión gestacional y preeclampsia o eclampsia. Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas con hemorragia en el embarazo temprano, hemorragia posparto, parto prematuro o peso al nacer de la descendencia para ambos conjuntos de datos. Los rasgos cardiometabólicos desempeñaron un papel mediador significativo en estas asociaciones, en lugar de actuar únicamente como factores de confusión.

Este estudio proporcionó evidencias que respaldan una correlación entre la EHGNA y un mayor riesgo de eventos adversos durante el embarazo e introduce algunas perspectivas nuevas. Estos hallazgos pueden informar las medidas de prevención e intervenciones para remediar los resultados adversos del embarazo atribuibles a la EHGNA.

Luo, Q., Liu, G., Li, Q. et al. Novel insights into causal effects of maternal nonalcoholic fatty liver disease on adverse pregnancy outcomes: evidence from Human Genetics and Mendelian Randomization Study. Eur J Clin Nutr 78, 1041–1050 (2024). https://doi.org/10.1038/s41430-024-01489-7

Conductas de lactancia materna en mujeres con obesidad: asociaciones con la retención de peso y el metaboloma sérico

La obesidad materna se asocia con una menor intención e inicio de la lactancia materna, así como con una duración más corta de la lactancia materna. **Kathryn V. Dalrymple, Annette L. Briley, Florence A. S. Tydeman, Paul T. Seed, Claire M. Singh, Angela C. Flynn, Sara L. White y Lucilla Poston** realizaron un análisis para identificar las conductas de lactancia materna y las relaciones con la antropometría materna y el metaboloma sérico a los 6 meses después del parto en una cohorte étnicamente diversa de mujeres con obesidad.

Análisis de cohorte de 715 mujeres del *UK Pregnancies Better Eating and Activity Trial* (UPBEAT); un ensayo controlado aleatorio multicéntrico de una intervención prenatal sobre el estilo de vida en mujeres con obesidad. Los datos maternos se recogieron al principio del embarazo e incluyeron el índice de masa corporal (IMC), las características sociodemográficas y la antropometría. A los 6 meses del posparto, se registraron los comportamientos de lactancia materna, la antropometría y 158 medidas metabólicas maternas a partir de muestras de sangre. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier de duración de la lactancia materna y se estratificaron por clase de obesidad (I: IMC 30.0–34.9 kg/m^2, II: 35.0–39.9 kg/m^2, III: ≥40.0 kg/m^2). Las relaciones entre los comportamientos de lactancia materna, las características sociodemográficas, el metaboloma y la antropometría se determinaron mediante análisis de regresión.

El ochenta y dos por ciento (591/715) de la cohorte inició la lactancia materna y en el seguimiento a los 6 meses el 40% (283/715) estaba amamantando de forma exclusiva o parcial. La duración de la lactancia materna exclusiva disminuyó con el aumento del IMC: en comparación con la clase I de IMC (media 90.4 ± 64 días), la diferencia en la media para las clases II y III fue de -15.8 días (intervalo de confianza del 95%: -28.5, -3.1, $p < 0.05$) y -16.7 (IC del 95%: -32.0 a -1.35, $p < 0.05$), respectivamente. En comparación con la ausencia de lactancia materna, cualquier lactancia materna a los 6 meses posparto se asoció con mejoras en los metabolitos hacia un perfil más saludable, una retención de peso reducida en −1.81 kg (IC del 95%: −0.75, −2.88, $p < 0.05$) y medidas antropométricas reducidas, incluidas las circunferencias de la parte media del brazo y la cadera. Los cambios relacionados con la lactancia materna en la antropometría no fueron evidentes en las mujeres de etnia negra.

Un mayor énfasis en facilitar la lactancia materna en mujeres con obesidad podría mejorar la duración, el control del peso de las mujeres y la salud metabólica. La falta de efectos antropométricos relacionados con la lactancia materna en mujeres de raza negra requiere una mayor investigación.

Dalrymple, K.V., Briley, A.L., Tydeman, F.A.S. et al. Breastfeeding behaviours in women with obesity; associations with weight retention and the serum metabolome: a secondary analysis of UPBEAT. Int J Obes 48, 1472–1480 (2024). https://doi.org/10.1038/s41366-024-01576-6

Respuesta de testosterona diferencial según el sexo a la pérdida de peso a largo plazo

La disfunción gonadal asociada a la obesidad es una comorbilidad común en pacientes que buscan intervenciones para perder peso. **Malgorzata M. Brzozowska, Dana Bliuc, Artur Mazur, Paul A. Baldock, John A. Eisman, Jerry R. Greenfield y Jacqueline R. Center** examinaron el efecto incremental de la pérdida de peso en los ejes gonadales en hombres y mujeres durante 3 años. Se compararon los cambios en las hormonas sexuales entre la intervención dietética (Dieta) y los procedimientos bariátricos: bypass gástrico Roux-en-Y (RYGB), gastrectomía en manga (SG) y banda gástrica ajustable laparoscópica (LAGB). Un análisis adicional evaluó los cambios en los ejes corticotrópico, somatotrópico y tiroideo después de las intervenciones de pérdida de peso.

Este estudio observacional prospectivo incluyó a 61 adultos con un índice de masa corporal >30 kg/m^2, edad media de 51 (DE = 11) años. Los parámetros endocrinos se midieron al inicio y en 6 puntos temporales durante 36 meses.

Por cada kg de peso perdido entre el inicio y los 36 meses, la testosterona total aumentó un 0.6% (IC del 95%: 0.2%, 1.0%, p = 0.002) en los hombres y disminuyó un 0.8% (IC del 95%: -1.4 %, -0.3%, p = 0.003) en las mujeres. Estos cambios se mantuvieron estadísticamente significativos cuando se controlaron por edad y por estado menopáusico en las mujeres. A los 36 meses, en comparación con la dieta, las mujeres RYGB tuvieron testosterona total menor en un 54% (IC del 95%: −90%, −17%, p = 0.004), índice de andrógenos libres (FAI) reducido en un 65% (IC del 95%; −114%, −17%, p = 0.009) mientras que SG había reducido FAI en un 39% (IC del 95%; −77%, 0%, p = 0.05). No se observaron tales diferencias entre los grupos para los sujetos masculinos. La hormona adrenocorticotrópica disminuyó en un 0.3% (IC del 95%: 0.0 -0.5%, p = 0.05), el factor de crecimiento similar a la insulina-1 aumentó en un 0.4% (IC del 95%; 0.2%, 0.7%, p = 0.005), sin dicho cambio de tirotropina por cada 1 kg de pérdida de peso, para toda la cohorte, durante 36 meses.

Los cambios de testosterona observados en este estudio fueron proporcionales a la cantidad de pérdida de peso. En las mujeres, la reducción de los andrógenos fue independiente de la edad y el estado menopáusico y más pronunciada después de los procedimientos bariátricos. Este hallazgo del estudio justifica una mayor investigación clínica para explorar el impacto de la reducción de andrógenos en el estado funcional y cognitivo en mujeres posmenopáusicas. Los cambios observados en las hormonas pituitarias pueden contribuir a los beneficios metabólicos de la cirugía bariátrica.

Brzozowska, M.M., Bliuc, D., Mazur, A. et al. Sex-differential testosterone response to long-term weight loss. Int J Obes 48, 1481–1488 (2024). https://doi.org/10.1038/s41366-024-01591-7

La tirzepatida supera a la insulina de acción prolongada en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Moein Ala, Razieh Mohammad Jafari, Ahmad Reza Dehpour y Mohammad Poursalehian compararon la eficacia y la seguridad de la tirzepatida con las de la insulina de acción prolongada o de acción ultraprolongada para la diabetes tipo 2. Se realizaron búsquedas en PubMed, Web of Science, Scopus y Google Scholar desde el inicio hasta el 20 de agosto de 2023. Se incluyeron todos los ensayos clínicos o ensayos clínicos aleatorizados que compararan la eficacia de la tirzepatida con la insulina de acción prolongada o de acción ultraprolongada para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados, SURPASS-3, SURPASS-4 y SURPASS-AP-Combo, con 4339 pacientes. En comparación con la insulina glargina y degludec diarias, la tirzepatida administrada una vez por semana redujo significativamente la HbA1c (DMP -1.08%, IC del 95% (-1.37-0.78)), la glucemia posprandial a las 2 h (DMP -28.19 mg/dl, IC del 95% (-44.98, -11.41)), la glucemia antes de las comidas (DMP -11.86 mg/dl, IC del 95% (-22.83-0.9)), el peso corporal (DMP -10.61 kg, IC del 95% (-13.24-7.97)), la presión arterial sistólica (DMP −6.47 mmHg, IC del 95% (−8.32−4.61)), presión arterial diastólica (DMP −2.30 mmHg, IC del 95% (−3.05−1.55)), colesterol total (DMP −4.8%, IC del

95% (−7.05–2.50)), triglicéridos (DMP −14.49%, IC del 95% (−19.55–9.43)), colesterol LDL (DMP −5.98%, IC del 95% (−9.83–2.13)) y colesterol VLDL (DMP −14.18%, IC del 95% (−19.03–9.33)) y aumento del colesterol HDL (DMP 7.13%, IC del 95% (−9.83–2.13)), con un menor riesgo de hipoglucemia definida como BS ≤ 70 mg/dl (RR 0.46, IC del 95% (0.28-0.75)). Todas las dosis de tirzepatida una vez a la semana (5 mg, 10 mg y 15 mg) fueron superiores o no inferiores a la insulina. La tirzepatida una vez a la semana puede ser un sustituto de la insulina de acción prolongada en la diabetes tipo 2 con una mayor eficacia.

Ala, M., Mohammad Jafari, R., Dehpour, A.R. et al. Tirzepatide outcompetes long-acting insulin in managing type 2 diabetes: a meta-analysis of three phase 3 randomized controlled trials. Int J Obes 48, 1684–1695 (2024). https://doi.org/10.1038/s41366-024-01621-4

euroespes health

Enfermedades Infecciosas

Cambios fenotípicos y perfiles de expresión génica de *Vibrio parahaemolyticus* en respuesta a bajas concentraciones de ampicilina

Vibrio parahaemolyticus es una de las principales causas de gastroenteritis asociada a mariscos y posee resistencia intrínseca a la ampicilina. Si bien la ampicilina puede desencadenar respuestas transcripcionales de genes globales, los cambios moleculares y de comportamiento que ocurren en *V. parahaemolyticus* cuando se expone a la ampicilina no se comprenden por completo. **Xi Luo, Miaomiao Zhang, Yiquan Zhang, Xue Li y Renfei Lu** investigaron los efectos de bajas concentraciones de ampicilina en la fisiología y la expresión génica de *V. parahaemolyticus* mediante la combinación de ensayos fenotípicos y análisis de secuenciación de ARN (RNA-seq). Los resultados mostraron que el crecimiento de *V. parahaemolyticus* se retrasó notablemente, y tanto la motilidad como la producción de c-di-GMP se inhibieron significativamente en la respuesta a bajas concentraciones de estrés por ampicilina. En contraste, la formación de biopelículas por *V. parahaemolyticus* se mejoró con la exposición a bajas concentraciones de ampicilina. Sin embargo, las bajas concentraciones de ampicilina no tuvieron efecto sobre la citotoxicidad o la actividad de adherencia de *V. parahaemolyticus*. Los datos de RNA-seq revelaron que una baja concentración de ampicilina afectó significativamente los niveles de expresión de 676 genes, incluidos los involucrados en la resistencia a los antibióticos, la virulencia, la formación de biopelículas y la regulación. Este trabajo contribuye a nuestra comprensión de cómo *V. parahaemolyticus* altera su comportamiento y expresión genética en respuesta a la exposición a la ampicilina.

Vibrio parahaemolyticus es el principal responsable de los brotes de enfermedades transmitidas por los alimentos en muchos países, incluidos China y los Estados Unidos. Las cepas patógenas de *V. parahaemolyticus* producen comúnmente hemolisina directa termoestable (TDH) o hemolisina relacionada con TDH (TRH), ambas poseen actividad hemolítica, pero solo TDH induce hemólisis de tipo β en agar Wagatsuma, un fenómeno conocido como el fenómeno de Kanagawa. Los aislados patógenos de *V. parahaemolyticus* expresan varios sistemas de inyección en forma de aguja, incluidos los sistemas de secreción de tipo III (T3SS1 y T3SS2) y los sistemas de secreción de tipo VI (T6SS1 y T6SS2). T3SS1 contribuye predominantemente a la citotoxicidad contra múltiples líneas celulares y es letal para ratones, mientras que T3SS2 está involucrado en la enterotoxicidad de *V. parahaemolyticus*. Además, T6SS1 contribuye predominantemente a la actividad antibacteriana y la aptitud ambiental de *V. parahaemolyticus*, mientras que T6SS2 está involucrado en la adhesión celular. Por lo tanto, TDH, TRH, T3SS y T6SS son los principales factores de virulencia en *V. parahaemolyticus*. Sin embargo, otros factores, como las proteasas extracelulares, el sistema de captación de hierro, el polisacárido capsular (CPS) y el lipopolisacárido, también contribuyen a la virulencia de la bacteria.

V. parahaemolyticus puede formar biopelículas en superficies, que son comunidades bacterianas encerradas en una matriz que mejoran la resistencia bacteriana a entornos adversos. Estas biopelículas están respaldadas por sustancias poliméricas extracelulares que proporcionan estabilidad mecánica. La matriz de la biopelícula contiene exopolisacáridos (EPS), proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, siendo el EPS el componente más significativo. En *V. parahaemolyticus*, los operones cpsA-K y scvA-O son responsables de la producción de EPS, y la pérdida de cualquiera de estos genes reduce la capacidad de la bacteria para formar biopelículas. *V. parahaemolyticus* posee sistemas flagelares duales: un flagelo polar que promueve la natación en líquido y flagelos laterales que impulsan el enjambre sobre superficies. Tanto la natación como el enjambre son esenciales para la formación de biopelículas maduras de *V. parahaemolyticus*. *V. parahaemolyticus* tiene pili de tipo IV dual, pili de hemaglutinina de tipo IV sensibles a manosa y pili regulados por quitina, que desempeñan papeles positivos en la formación de biopelículas. El diguanilato cíclico (c-di-GMP), un segundo mensajero ampliamente utilizado en bacterias, está involucrado en la regulación de múltiples comportamientos bacterianos, incluyendo la formación de biopelículas y la motilidad. El aumento de los niveles intracelulares de c-di-GMP mejora la formación de biopelículas e inhibe la motilidad.

Varias clases de antibióticos, incluyendo β-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, quinolonas, sulfonamidas y derivados de aminoácidos, son ampliamente utilizados para tratar infecciones bacterianas como la vibriosis en entornos de acuicultura, dando lugar a una fuente potencial de especies

de Vibrio resistentes a antibióticos. De hecho, muchos aislados de *V. parahaemolyticus* son resistentes a múltiples fármacos, en particular a la colistina y la ampicilina. Un estudio previo identificó un nuevo gen blaCARB-17, que codifica una enzima β-lactamasa hidrolizante de carbenicilina (CARB), en aislados de V. parahaemolyticus, y es responsable de su resistencia intrínseca a la ampicilina, penicilina G, carbenicilina y piperacilina. Además, se han detectado en V. parahaemolyticus dos integrones de clase 1, dfrA14-blaVEB-1-aadB y blaVEB-1-aadB-arr2-cmlA-blaOXA-10-aadA1, que están implicados en la resistencia a múltiples antibióticos. El gen blaCARB-17 se encuentra en el cromosoma 2, mientras que los dos integrones de clase 1 se encuentran en un plásmido de ~175 kb, que puede transferirse a cepas receptoras. *V. parahaemolyticus* contiene 12 transportadores de eflujo putativos de tipo resistencia-nodulación-división celular (RND), aunque solo algunos de ellos han sido confirmados.

V. parahaemolyticus es intrínsecamente resistente a la ampicilina, y la exposición a la ampicilina a la concentración inhibitoria mínima (CIM) induce una respuesta transcripcional global. Sin embargo, tras la exposición a ampicilina a MIC, la viabilidad de *V. parahaemolyticus* experimentó una disminución significativa y continua, lo que resultó en solo un 12% de supervivencia en el minuto 45. Por lo tanto, el uso de una concentración que induce un alto nivel de muerte bacteriana en un corto período de tiempo puede no ser una condición ideal para estudiar la respuesta de *V. parahaemolyticus* a la estimulación con ampicilina. En cambio, investigar los comportamientos y el perfil de expresión genética de *V. parahaemolyticus* en concentraciones más bajas de ampicilina puede ofrecer ventajas para obtener más conocimientos sobre el mecanismo de resistencia de esta bacteria a la ampicilina.

Luo, X., Zhang, M., Zhang, Y. et al. Phenotypic changes and gene expression profiles of Vibrio parahaemolyticus in response to low concentrations of ampicillin. J Antibiot 77, 823–836 (2024). https://doi.org/10.1038/s41429-024-00772-w

Pandemia de gripe aviar

Si el mundo se encuentra en medio de una pandemia de gripe en unos meses, no será una gran sorpresa. Las aves han estado propagando un nuevo clado del virus de la gripe aviar H5N1, 2.3.4.4b, en todo el mundo desde 2021. Ese virus se propagó al ganado en Texas hace aproximadamente un año y se extendió a cientos de granjas en todo Estados Unidos desde entonces. Ha habido docenas de infecciones humanas en América del Norte. Y en algunos de esos casos, el virus ha mostrado exactamente el tipo de mutaciones que se sabe que lo hacen más adecuado para infectar células humanas y replicarse en ellas.

Hasta el momento no se ha documentado una transmisión clara de persona a persona del H5N1, pero "esto parece lo más cercano a una pandemia del H5 que he visto", dice Louise Moncla, viróloga de la Universidad de Pensilvania. "Si el H5 va a convertirse en una pandemia, será ahora", añade Seema Lakdawala, investigadora de la gripe en la Universidad Emory.

Otros son más optimistas y señalan que otros virus de la gripe aviar igualmente amenazantes, como el llamado H7N9, han desaparecido en el pasado. "¿Por qué el H7N9 no acabó siendo fácilmente transmisible de persona a persona y no causó una pandemia?", pregunta Caitlin Rivers, epidemióloga del Centro de Seguridad Sanitaria de Johns Hopkins.

Desde que el H5N1 causó por primera vez un brote en humanos en Hong Kong en 1997, enfermando a 18 personas que habían estado en contacto con aves de corral infectadas y matando a seis, el virus aviar ha estado en los primeros puestos de las listas de posibles agentes pandémicos. Desde entonces, los científicos han elaborado un cuadro de los cambios mínimos que probablemente necesita el H5N1 para propagarse ampliamente en los humanos: mutaciones en su polimerasa, la enzima que el virus utiliza para copiar su genoma, y en su hemaglutinina (la H del H5N1), la proteína que el virus utiliza para adherirse a las células, estabilizarlo para la transmisión aérea y ayudarlo a unirse mejor a las células de las vías respiratorias superiores humanas.

Una serie de hallazgos recientes parecen sugerir que el riesgo de que el clado actual H5N1 en el ganado y las aves cause una pandemia es en realidad mayor de lo que se creía anteriormente. Un estudio que examinó muestras de sangre de trabajadores de granjas lecheras infectadas con H5N1 en Michigan y Colorado descubrió que muchas infecciones humanas pasan desapercibidas, y cada una de ellas ofrece al virus bovino más posibilidades de adaptarse a nosotros. Un artículo publicado a comienzos de este mes de diciembre indica que los virus del clado 2.3.4.4b que circulan actualmente se unen mejor a las células epiteliales humanas en las vías respiratorias que las versiones anteriores del H5N1. Y un artículo publicado en *Science* muestra en estudios de laboratorio que una única mutación en un sitio de hemaglutinina, denominado 226L, es suficiente para cambiar la preferencia del virus de la proteína de superficie celular de tipo aviar a los receptores de tipo humano. Muchos científicos habían pensado que se necesitaban al menos dos mutaciones. Un cambio basado en una sola mutación "significa que la probabilidad de que ocurra es mayor", dice Jim Paulson de *Scripps Research*, uno de los autores. Entonces, ¿por qué el H5N1 no ha provocado una pandemia todavía?

Una respuesta sencilla es que el virus puede necesitar más tiempo para encontrar la combinación adecuada de mutaciones. La elevada tasa de mutación de los virus de la gripe debería inclinar la balanza a favor del H5N1: “Mi regla general es que una de cada 4000 partículas [de virus] tendrá una mutación en el aminoácido que le interesa”, dice Paulson. De hecho, una mutación de la polimerasa que probablemente necesite el virus, llamada 627K porque conduce al aminoácido lisina (K) en la posición 627 de la proteína, se ha encontrado varias veces en cepas que infectan a mamíferos, pero también en el virus aislado del primer caso humano asociado con el brote en vacas lecheras de EE.UU. Por otro lado, los virus en aves, ganado y personas hasta ahora no muestran signos de la mutación de la hemaglutinina 226L que permitiría al H5N1 adherirse mejor a los receptores humanos. Los investigadores especulan que el cambio podría obstaculizar al virus de alguna manera, y que podría ser necesaria una segunda mutación para compensar sus desventajas. Las dos mutaciones también podrían tener que ocurrir en un orden particular.

Para que el virus de la gripe H5N1 desencadene una pandemia humana, su genoma debe adquirir mutaciones que alteren varias de sus proteínas. Algunas de ellas se han visto en virus que infectan a personas, pero ninguna de ellas parece haberse transmitido a otras personas.

De hecho, algunos investigadores pensaron que el virus podría ser simplemente incapaz de cambiar un aminoácido en la posición 226 fuera del laboratorio. Pero luego llegó el misterioso caso de un adolescente gravemente enfermo en Canadá que ha estado hospitalizado con H5N1 desde principios de noviembre. Las secuencias del virus de ese paciente sugieren que algunos H5N1 habían cambiado el aminoácido en la posición 226 mientras que otros no, dice Jesse Bloom, un biólogo evolutivo del Centro de Cáncer Fred Hutchinson. “Parece que durante la infección de este individuo, el virus podría haber estado evolucionando hacia al menos algunas de las mutaciones que lo adaptarían a los humanos”.

Esta no era la temida mutación 226L: el aminoácido había cambiado a una histidina en lugar de leucina. Aun así, “demostró que esos sitios son mutables en estos virus”, dice Tom Peacock, un virólogo de la gripe en el Instituto Pirbright. Y la sustitución de glutamina, junto con otra mutación en el mismo virus en la posición 190, podría tener el mismo efecto que la 226L. Para Peacock y otros, el hallazgo aumentó la preocupación sobre una pandemia inminente.

Factores inusuales pueden haber estado en juego en el caso canadiense. El adolescente buscó atención médica por primera vez el 2 de noviembre por una infección ocular, tos y fiebre y fue hospitalizado la semana siguiente, cuando los síntomas empeoraron. La enfermedad prolongada puede haber jugado un papel en el cambio de hemaglutinina, dándole tiempo al virus para encontrar una mutación ganadora. Quizás más importante, el virus del adolescente es la variedad que está circulando actualmente en las aves, no en el ganado. El virus de las aves, designado D1.1, ha pasado claramente por una recombinación, una mezcla de diferentes virus, presumiblemente en un ave infectada con dos virus de influenza aviar diferentes. En el proceso adquirió una nueva neuraminidasa, la N en H5N1 y la proteína que el virus usa para separar nuevas partículas virales de la célula que las produjo.

Algunos investigadores creen que una combinación específica de neuraminidasa y hemaglutinina es crucial para el éxito del virus. Las dos proteínas tienen efectos opuestos en las mismas cadenas de azúcar en la superficie de las células humanas: la hemaglutinina se adhiere a estas cadenas, ayudando al virus a infectar nuevas células, mientras que la neuraminidasa corta esas cadenas, liberando el virus recién formado de las células huésped.

En la variante H5N1 que circula actualmente en el ganado, las dos proteínas pueden estar tan bien emparejadas que cualquier cambio en la hemaglutinina es un callejón sin salida porque hace que el virus sea mucho peor a la hora de infectar células. Pero el genotipo recién combinado de la cepa de las aves que infectó al adolescente puede tener más flexibilidad para transformarse en un virus pandémico, afirma Richard Webby, investigador de la gripe aviar en el *St. Jude Children's Research Hospital*. Osterholm está de acuerdo. "El del ganado parece bastante estable y podría seguir así durante un tiempo", afirma. "El D1.1 es el que me preocupa".

Es posible que los investigadores aún no hayan identificado algún otro cambio crucial que el virus necesita para transmitirse bien de humanos a humanos, afirma Paulson. "Cuando se produce una pandemia viral, lo cual es muy poco frecuente, la barrera que se puede identificar como superada puede no ser la única", afirma. "Es posible que no se sepa que hay otras cinco o seis que también se superaron al mismo tiempo".

O, lo que es más inquietante, el virus del adolescente canadiense podría haber tenido todo lo que necesitaba para convertirse en una pandemia si tan solo más personas hubieran estado expuestas a él, dice el inmunólogo viral Scott Hensley de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania.

Kai Kupferschmidt. Science, 5 Dic 2024. doi: 10.1126/science.zxo4qa9

euroespes health

Genómica

Arquitectura genética de la edad de la menarquia

La edad de la menarquia (AAM) es un signo de la pubertad en las mujeres. Es un rasgo hereditario asociado con varias enfermedades de la edad adulta. Sin embargo, el mecanismo genético que determina la AAM y la vincula con el riesgo de enfermedad es poco conocido. Con el objetivo de descubrir la base genética de la AAM, **Gui-Juan Feng, Qian Xu, Qi-Gang Zhao, Bai-Xue Han, Shan-Shan Yan, Jie Zhu y Yu-Fang Pei** realizaron un estudio de asociación conjunta en hasta 438 089 mujeres de 3 estudios de asociación de todo el genoma de ascendencia europea y del este de Asia. Luego se realizó una serie de análisis bioinformáticos e inferencia causal para explorar en profundidad las anotaciones en los *loci* asociados e inferir la relación causal entre la AAM y otros rasgos/enfermedades complejas. Este metanálisis más grande identificó un total de 21 nuevos *loci* asociados con la AAM en el nivel de significancia de todo el genoma ($P < 5.0 \times 10-8$), 4 de los cuales eran *loci* específicos de ascendencia europea. Las anotaciones funcionales priorizaron 33 genes candidatos en *loci* recientemente identificados. Se observaron correlaciones genéticas significativas entre la AAM y 67 rasgos complejos. Una inferencia causal adicional demostró los efectos de la AAM en 13 rasgos, incluida la capacidad vital forzada (CVF), la presión arterial alta, la edad en el primer nacimiento vivo, etc., lo que indica que la AAM más temprana causa una CVF más baja, peor función pulmonar, hipertensión y una edad más temprana en el primer (último) nacimiento vivo. El análisis de enriquecimiento identificó cinco tejidos enriquecidos, incluidos el hipotálamo medio, el sistema hipotálamo-hipofisario, los sistemas neurosecretores, el hipotálamo y la retina.

Feng, GJ., Xu, Q., Zhao, QG. et al. The genetic architecture of age at menarche and its causal effects on other traits. J Hum Genet 69, 645–653 (2024). https://doi.org/10.1038/s10038-024-01287-w

Cómo el cromosoma X adicional afecta el desarrollo de las células germinales fetales masculinas

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

Lu, Y., Qin, M., He, Q. et al. How the extra X chromosome impairs the development of male fetal germ cells. Nature 635, 960–968 (2024). https://doi.org/10.1038/s41586-024-08104-6

Terapia génica con virus adenoasociados (AAV) para la distrofia muscular de Duchenne

En junio de 2023, la FDA otorgó la aprobación acelerada a delandistrógeno moxeparvovec (Elevidys®), una terapia génica con virus adenoasociados (AAV) para la distrofia muscular de Duchenne (DMD) para niños de 4 a 5 años. La aprobación acelerada de la FDA, a diferencia de la aprobación tradicional completa, es una aprobación condicional que generalmente se basa en los resultados de biomarcadores sustitutos o puntos finales clínicos intermedios que probablemente predigan un beneficio clínico en una afección grave o potencialmente mortal con una necesidad médica no satisfecha.

Esta aprobación acelerada se basó en los alentadores resultados clínicos y de variables indirectas de un estudio de fase II limitado en el que 20 niños con DMD de entre 4 y 7 años habían recibido una dosis intravenosa única (1.33 × 1014 vg/kg) de delandistrógeno moxeparvovec y 20 el placebo. Después de 48 semanas, los niños tratados tenían una media de expresión de microdistrofina del 28% en la prueba Western blot, y aunque no se detectó una mejora significativa en la escala de evaluación ambulatoria North Star (NSAA) del criterio de valoración principal funcional en toda la población, un análisis de subgrupos preespecificado sugirió un efecto significativo del tratamiento en los niños de 4 a 5 años. Estos y los datos de otros ensayos en curso determinaron la aprobación condicional de la FDA.

Tras estos prometedores resultados, se generó una gran expectativa de que el estudio EMBARK, un ensayo de fase 3 controlado con placebo más amplio en niños con DMD de entre 4 y <8 años, proporcionaría evidencias concluyentes sobre los efectos de esta terapia génica en niños con DMD ambulatorios, incluidos aquellos mayores de 5 años. Se reclutó un total de 125 niños con DMD en el estudio EMBARK, 63 en el grupo de tratamiento y 62 en el grupo placebo. Todos los niños estaban recibiendo corticosteroides (CS) de atención estándar y, como es habitual en los ensayos de terapia génica con AAV de dosis alta sistémica, recibieron durante ~3 meses una dosis más alta de prednisolona (1 mg/kg) para mitigar los eventos adversos.

Después del primer año, aquellos que habían recibido el placebo recibieron delandistrógeno moxeparvovec, y viceversa.

Sin embargo, el estudio EMBARK no cumplió con su criterio de valoración principal (https://www.sarepta.com/community-letter-embark-part-1-topline-results). Si bien hubo un aumento en las puntuaciones NSAA en los niños tratados en comparación con el placebo, la diferencia de 0.65 puntos no fue estadística ni clínicamente significativa. Esto no solo ha causado decepción en la comunidad de DMD, sino que también ha desencadenado un debate sobre la eficacia de la microdistrofina y ha planteado preguntas sobre cómo evaluar mejor la eficacia de la terapia génica en DMD. De hecho, los resultados positivos obtenidos en todos los puntos finales clínicos secundarios predefinidos clave restantes indican un efecto positivo de este fármaco en varias funciones musculares en los pacientes tratados y, por lo tanto, merecen consideraciones más profundas.

La NSAA es una escala validada para evaluar la función motora en niños con DMD que se usa ampliamente en estudios de historia natural y ensayos clínicos. La escala mide una serie de tareas funcionales de la vida diaria, como levantarse de una silla, caminar y subir/bajar un escalón. También se ha estimado la diferencia mínima clínicamente importante de la NSAA.

Los datos de los estudios de historia natural han demostrado que los niños entre 4 y 7 años, como los reclutados en este ensayo, generalmente muestran puntuaciones NSAA crecientes. Hay al menos tres factores que contribuyen a esta mejoría temprana en las puntuaciones: i) el desarrollo motor fisiológico; ii) las mejoras en la atención y las capacidades cognitivas, a menudo afectadas en la DMD, que pueden contribuir a las ganancias observadas en las habilidades motoras gruesas en los niños más pequeños con DMD; y iii) el inicio del tratamiento estándar de CS, que mejora la función muscular.

Los dos puntos finales de función temporal secundarios preespecificados clave, el tiempo para levantarse del suelo (RFF) y la prueba de caminar/correr 10 metros (10MWRT), que también son elementos integrales de la NSAA, mostraron una diferencia clínicamente significativa y estadísticamente

significativa nominalmente entre los grupos de tratamiento y placebo en el estudio EMBARK. Curiosamente, en los estudios de historia natural, estas dos pruebas demuestran un deterioro funcional más temprano en comparación con la puntuación NSAA, ya detectable a partir de los 5 años de edad. Otra nueva medida de resultados digitales portátiles aprobada recientemente por la EMA, la ve*loci*dad de zancada del percentil 95, que evaluó el rendimiento ambulatorio en el mundo real de los niños con DMD en su entorno, demostró un efecto del tratamiento clínicamente y estadísticamente significativo. En el rango de edad estudiado en el ensayo EMBARK, el RFF, el 10MWRT y el biomarcador digital parecen, por lo tanto, más adecuados para demostrar un efecto del tratamiento.

Los resultados disponibles hasta ahora pertenecen a las primeras 52 semanas (Parte 1) de un ensayo clínico de 2 años. Sin embargo, después de la Parte 1, también los pacientes que recibieron placebo han sido cruzados para recibir la terapia génica AAV, por lo que la comparación con un grupo placebo ya no es factible. La coincidencia precisa de los datos con los controles externos de la historia natural será esencial para demostrar el beneficio clínico a largo plazo.

En junio de 2024, la FDA aprobó definitivamente Elevidys para todos los niños con DMD ambulatorios a partir de los 4 años de edad en adelante, y aprobó condicionalmente la terapia génica para la población con DMD no ambulatoria (https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/tissue-tissue-products/elevidys). Si bien había una fuerte expectativa por la aprobación del medicamento en la población ambulatoria con DMD, hubo incertidumbres en la población no ambulatoria de mayor edad, relacionadas con el alcance poco claro del beneficio en las etapas más avanzadas de la enfermedad y las comorbilidades asociadas, especialmente las comorbilidades cardíacas, en la población con DMD de mayor edad. De hecho, recientemente, en dos estudios de diferentes patrocinadores, este campo ya ha experimentado 2 muertes probablemente atribuidas a la patología cardíaca preexistente en el contexto de una reacción de inmunidad innata grave. La alta carga viral en pacientes con DMD mayores y más pesados requerirá un control cuidadoso, especialmente en pacientes con función cardíaca reducida.

El segundo evento se relaciona con el fracaso del ensayo de fase III de Pfizer que evaluaba una microdistrofina diferente (*fordadistrogene movaparvovec*, administrada con un AAV9) para cumplir con cualquiera de los criterios de valoración primarios o secundarios (https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provides-update-phase-3-study-investigational-gene). Esta noticia fue una sorpresa para el campo neuromuscular, ya que estudios anteriores más limitados habían indicado un efecto alentador del tratamiento, especialmente en la población de pacientes con DMD más jóvenes. Este estudio fallido no solo es decepcionante para las familias y todos los involucrados, sino que también abre preguntas que serán esenciales para que el campo comprenda: ¿la diferencia estaba relacionada con la diferente microdistrofina? ¿Existen diferencias importantes en el nivel de expresión de la proteína y su durabilidad?

Con respecto al estudio EMBARK, existen múltiples factores que podrían haber contribuido a la ausencia de una diferencia significativa en los cambios en la puntuación NSAA durante 52 semanas entre los brazos de tratamiento y placebo. Uno de estos factores se relaciona con el CS. El tiempo desde el inicio del CS puede influir en la tasa y los niveles de cambios en la puntuación NSAA y debería ser una variable a analizar, así como las diferencias en el tipo y la dosis de CS (total recomendada *versus* menor que la recomendada); es posible que no se hayan tenido en cuenta por completo en el diseño del estudio y el proceso de aleatorización. Además, no se comprende por completo el efecto de dosis más altas de esteroides en comparación con los estándares de atención.

De hecho, todos los pacientes debían recibir una dosis diaria estable de CS oral durante al menos 12 semanas antes de la selección, y la mejora de su función al iniciar el CS puede acumularse durante un período de tiempo más largo, ya que, de hecho, la mejora inducida por el CS puede experimentarse mucho más allá de las 12 semanas. Esto podría proporcionar una variable adicional, especialmente en los niños más pequeños que, a menudo, habrían iniciado el CS justo antes de ser incluidos en el estudio, en comparación con los niños que recibían CS crónico. Además, a todos los participantes se les duplicó con creces la dosis de CS estándar de atención durante varios meses para amortiguar la respuesta inmunitaria y la toxicidad hepática, con dosis muy superiores a las que se utilizan

habitualmente en la práctica clínica y para las que no hay un comparador en los conjuntos de datos de historia natural del mundo real. Esta dosis más alta de CS resultó en un claro impulso a la función motora tanto en el grupo de tratamiento como en el de placebo y podría haber contribuido a atenuar el efecto de la terapia génica con AAV durante el curso relativamente corto (52 semanas) del ensayo.

Además, los niños con DMD reclutados en el estudio EMBARK tenían una puntuación NSAA >16 y <29 y un tiempo RFF <5 segundos en la visita de selección. Por lo tanto, se esperaba que este grupo de pacientes permaneciera estable o mostrara una progresión muy lenta o nula de la enfermedad durante 1 año. De hecho, estudios recientes de historia natural han indicado que los pacientes menores de 7 años, que pueden completar el levantamiento desde la posición supina en menos de 4 s, tienen más probabilidades de ganar puntuaciones funcionales en algunos ítems de la NSAA, como saltar y pararse sobre los talones, lo que afecta la capacidad de distinguir la adquisición de ítems funcionales nuevos en esta población de pacientes. En menor medida, esto también es aplicable a pacientes mayores, con una proporción de DMD mayores de 7 años que aún pueden mostrar la posibilidad de ganancias de ítems en la NSAA. Por el contrario, RFF y 10MWRT que ya muestran una disminución en niños más pequeños en comparación con la NSAA, demostraron una divergencia significativa entre el placebo y los pacientes tratados.

Datos adicionales sobre los niveles de microdistrofina y las mediciones de resultados notificadas por los pacientes (PROMs) pueden permitir una mejor apreciación de la eficacia de este transgén AAV. Las PROMs pueden proporcionar información valiosa sobre el beneficio percibido de la terapia génica en pacientes con DMD, en particular sobre aspectos del bienestar que no se captan mediante las mediciones de resultados tradicionales, y son cada vez más cruciales para evaluar el impacto clínico de las nuevas terapias en entornos del mundo real.

Las expectativas sobre el tamaño del efecto del tratamiento también deben tener en cuenta las funciones biológicas de la distrofina. Estas pueden clasificarse ampliamente como: i) prevención del daño muscular después de la contracción excéntrica (como correr cuesta abajo o bajar escaleras); y ii) generación de fuerza (como levantar un objeto pesado o levantarse de una silla). Diferentes niveles de distrofina tienen diferentes efectos en relación con estos parámetros. Estudios en ratones deficientes en distrofina mdx (en los que, mediante la omisión de exones, es posible producir una "cuasi-distrofina") han demostrado que la expresión homogénea en el sarcolema de aproximadamente el 15% de los niveles de distrofina de tipo salvaje en el músculo distrófico es suficiente para proteger al músculo contra el daño inducido por el ejercicio.

La observación de pacientes con distrofia muscular de Becker (una variante alélica más leve de la DMD en la que se produce algún nivel de distrofina) sugiere que niveles muy bajos de proteína, por debajo del 10% e incluso del 5%, resultan en un beneficio clínico marcado, incluida la pérdida tardía de la deambulación y una supervivencia prolongada. Se ha demostrado que niveles del 30% de los controles evitan por completo o casi por completo la distrofia muscular en humanos, cuando la proteína de tipo salvaje está presente de manera uniforme en todas las fibras musculares.

En cuanto a la contribución de la distrofina a la generación de fuerza, la relación es más compleja y de menor utilidad como biomarcador preclínico en comparación con la resistencia a la contracción excéntrica. El estudio reciente sobre el modelo canino DE50-MD de DMD también sugiere una contribución diferencial de la edad y de los músculos individuales a la deficiencia de distrofina; esto tiene implicaciones potenciales para el diseño de ensayos clínicos y la elección de los puntos finales, especialmente en los niños con DMD más jóvenes, como los reclutados en el estudio EMBARK (4-7 años), o incluso menores de 4 años, como los reclutados en otros ensayos clínicos en curso (como el ensayo Roche/Sarepta ENVOL). Los biomarcadores que incluyen cambios en los niveles de microdistrofina y niveles de CK desde el inicio, el fragmento de titina N-terminal plasmático, el logro de hitos motores, así como el desarrollo global y motor evaluado por escalas de desarrollo neurológico, pueden ser medidas de resultados útiles en este grupo de edad joven (<4 años).

Estas consideraciones sugieren que, como la principal función biológica de la distrofina es prevenir el daño muscular, la duración del estudio de 52 semanas podría no haber permitido que las poblaciones tratadas y no tratadas en este grupo de edad tuvieran tiempo suficiente para divergir en las funciones

motoras gruesas medidas por la NSAA. Ser capaz de capturar un declive más lento en una población que normalmente se espera que mejore puede requerir un seguimiento más prolongado para apreciar el impacto clínico que la microdistrofina puede tener en la protección de los músculos contra el daño. Esto podría evaluarse, por ejemplo, midiendo el pico de función alcanzado a una edad en la que existen datos suficientes para poder comparar con la población con DMD no tratada.

Es probable que estas consideraciones sean relevantes también para otras terapias genéticas para la DMD en diferentes etapas de desarrollo clínico, incluidas las de Genethon, Pfizer, Regenxbio, Roche y Solid Biosciences. Aunque estos estudios tienen diferentes criterios de inclusión/exclusión, las preguntas que se plantean a partir del estudio EMBARK serán fundamentales para permitir el refinamiento del plan de análisis estadístico y la interpretación de los resultados en estos otros estudios. Los hallazgos del estudio EMBARK proporcionarán ahora más información sobre el efecto terapéutico esperado a corto plazo de la microdistrofina y la selección de la medida de resultado y la duración del estudio más adecuadas en función de la población específica reclutada en los ensayos de DMD.

Estos son tiempos muy emocionantes y turbulentos para la terapia génica con AAV para la DMD, y es de esperar que el camino iniciado por Sarepta sea seguido por la demostración de éxito en los próximos pasos del EMBARK y los otros ensayos en los pacientes con DMD no ambulatorios y mucho más jóvenes, que ahora están reclutando, y para los diversos patrocinadores que actualmente también están desarrollando la terapia génica con AAV para la DMD (Genethon; Solid; RegenxBio).

Las lecciones aprendidas sobre seguridad y eficacia de los ensayos clínicos mencionados anteriormente, así como los datos de entornos del mundo real que estarán disponibles, pueden ayudar a asesorar a los pacientes y cuidadores, incluida la gestión de las expectativas y la intención de participar en otros ensayos clínicos.

Una última consideración se relaciona también con la relación coste-beneficio de las terapias novedosas de alto precio cuando aún no hay información sobre sus beneficios a largo plazo, como ya se ha puesto en duda.

Baranello, G., Muntoni, F. AAV gene therapy for Duchenne Muscular Dystrophy: lessons learned from a phase 3 trial. Gene Ther 31, 541–543 (2024). https://doi.org/10.1038/s41434-024-00494-6

FDA Approves First Gene Therapy for Treatment of Certain Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. 2023. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-certain-patients-duchenne-muscular-dystrophy.

Muntoni F, Mercuri E, Schara Schmidt U, Komaki H, Richardson J, Singh T, et al. EMBARK, a Phase 3 Trial Evaluating Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP- 9001) in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Study Design and Baseline Characteristics. Neurology. 2023;100:3691.

Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, Mercuri EM, Ciafaloni E, Komaki H, et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. Nat Med. 2024. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03304-z. Online ahead of print.

Medicina de precisión: hacia la recuperación de la grasa con terapia génica en la lipodistrofia hereditaria

Las lipodistrofias hereditarias pertenecen al grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por una falta de tejido adiposo (AT) asociada con resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y enfermedad hepática asociada al metabolismo (MASLD). Según la gravedad y la distribución anatómica de la AT, la lipodistrofia puede ser generalizada o parcial. La lipodistrofia generalizada congénita (CGL) o lipodistrofias congénitas de Berardinelli-Seip (BSCL) se caracterizan por una escasez extrema de tejido adiposo funcional. Los pacientes con BSCL desarrollan resistencia a la insulina y anomalías cardiometabólicas asociadas, poco después del nacimiento o en la infancia. Las lipodistrofias parciales familiares (FPLD) se caracterizan por un patrón estereotipado de pérdida de AT que afecta las extremidades y grasa normal o excesiva en la cara y el cuello. Las características metabólicas varían desde una tolerancia a la glucosa alterada asintomática con dislipidemia leve hasta una resistencia a la insulina grave, diabetes y MASLD.

Las lipodistrofias son disfunciones primarias de los adipocitos transmitidas genéticamente, en las que cada gen defectuoso da lugar a un mecanismo de pérdida de AT distinto. Como resultado, el tratamiento terapéutico de las lipodistrofias es extremadamente difícil porque el órgano que debería abordarse prácticamente no está presente y la decodificación del mecanismo requiere una comprensión profunda del papel biológico de cada gen involucrado. Además, los problemas cardiometabólicos son generalmente difíciles de manejar y tienen un impacto significativo tanto en la calidad de vida como en la expectativa de vida.

Hace casi 25 años, se generaron los primeros modelos de ratones de lipodistrofia generalizada que presentaban una falta casi completa de AT, hipoleptinemia grave, resistencia a la insulina y esteatosis hepática. Basándose en la observación de niveles extremadamente bajos de leptina circulante, se empleó leptina recombinante en animales lipodistróficos, lo que dio como resultado una mejora significativa en la resistencia a la insulina, MASLD e hiper-TG. La leptina recombinante se tradujo de manera rápida y eficiente en la clínica, y desde entonces, la metreleptina ha sido aprobada para tratar BSCL en los Estados Unidos, así como BSCL y FPLD en Europa y Japón. Varios estudios muestran que la metreleptina tiene una ventaja significativa en BSCL, aunque los resultados en pacientes con lipodistrofias parciales son más variados. La metreleptina es un tratamiento costoso y pesado, que requiere una inyección diaria. La metreleptina aborda los resultados de la pérdida de grasa, pero no la causa subyacente de la lipodistrofia.

Por otra parte, el trasplante quirúrgico de tejido adiposo funcional en ratones lipodistróficos alivió significativamente la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática, lo que indica que la ausencia de AT es crítica para el desarrollo de las complicaciones metabólicas asociadas con la lipodistrofia. Como resultado, la terapia celular podría ser una opción interesante para el manejo de la lipodistrofia. Investigaciones recientes han diferenciado con éxito células madre pluripotentes inducidas (iPSC) en adipocitos *in vitro* y han constituido tejido adiposo neoformado *in vivo* en ratones. Las estrategias terapéuticas futuras pueden implicar aislar células somáticas de pacientes con BSCL, corregir la mutación genética utilizando CRISPR/CAS9 y producir precursores de adipocitos para el autoinjerto. Sin embargo, la restricción fundamental de este método es la masa de AT necesaria para tener el efecto terapéutico deseado. De hecho, volviendo al trasplante de AT en la lipodistrofia, la masa grasa implantada representó el 4% del peso corporal, lo que representaría 2.4 kg para un adulto de 60 kg. Sería extremadamente difícil generar esta cantidad de AT en condiciones clínicas humanas.

Las terapias genéticas ofrecen una ventaja teórica para las lipodistrofias hereditarias, con el potencial de adaptar los tratamientos a cada mutación genética específica. Deberían abordar el mal funcionamiento primario del adipocito, lo que permite la regeneración y el mantenimiento del AT funcional. En un número de *Gene therapy*, **Tiwari y colegas** proponen una terapia basada en AAV para una de las formas más graves de CGL, BSCL de tipo 2, que es causada por mutaciones en el gen BSCL2 que codifica la proteína seipina. Los ratones Seipina KO han sido examinados exhaustivamente y recapitulan la mayoría de las características clínicas de los pacientes BSCL2, como lipodistrofia prácticamente completa, resistencia grave a la insulina y esteatosis hepática grave. Es importante destacar que los ratones Seipina KO de 10 semanas de edad muestran una falta casi completa de AT gonadal, pero aún tienen una almohadilla de grasa subcutánea residual. En un trabajo reciente, el mismo equipo dirigido por Mcilroy estableció la capacidad de un AAV8 que contiene el ADNc hBSCL2 bajo el promotor CMV para restaurar el AT gonadal, que se mantuvo 20 semanas después de la

inyección de AAV y resultó en una mejora significativa en la intolerancia a la glucosa y la esteatosis hepática. Este estudio demostró que la reexpresión de hBSCL2 podría restaurar el AT gonadal y mejorar significativamente la intolerancia a la glucosa y la esteatosis hepática 20 semanas después de la inyección. En el camino hacia la traducción clínica, un desafío importante fue la especificidad tisular del vector AAV8-CMV-hBSCL2, que produjo una señal significativa tanto en el hígado como en el AT gonadal. En su nuevo estudio, los autores compararon la expresión de hBSCL2 bajo tres promotores: el ubicuo CMV, el mini-aP2 específico del tejido adiposo y la globulina transportadora de tiroxina (TBG) específica del hígado. El constructo mini-aP2 indujo una expresión robusta exclusivamente en AT, aumentando la masa de AT gonadal, los niveles de leptina y adiponectina, y mejorando el metabolismo de los carbohidratos. Esto demuestra que AAV8 con el promotor mini-aP2 puede inducir la expresión de transgenes específicos en AT, promoviendo la formación de la almohadilla de grasa incluso en ausencia de un depósito de grasa visible. El componente final es crítico, ya que AT está casi completamente ausente en BSCL, al igual que AT subcutánea en FPLD.

Dirigir AT con vectores AAV ha sido un desafío. Numerosos estudios han probado varios constructos, y las inyecciones intra-AT a menudo se prefieren en la investigación básica para garantizar la especificidad del tejido. Sin embargo, las inyecciones en el AT no son una opción para los pacientes lipodistróficos. Como se revisó anteriormente, AAV8 es el serotipo natural más eficiente para transducir AT. Debido a que el AAV8 tiene un alto tropismo hepático, se emplean promotores específicos de tejido adiposo para mejorar la expresión del transgén específico de AT, como el promotor mini-aP2 y el promotor de adiponectina murina (mAP.2.2). Sin embargo, los vectores de AAV dirigidos a AT basados en AAV8 requieren dosis altas por administración sistémica (>1 × 1012 vg por ratón, IP o IV), lo que limita su potencial traduccional. La falta de cápsides de AAV con tropismo adiposo es un obstáculo importante para el desarrollo de terapias génicas dirigidas al AT. Rec2, un serotipo híbrido diseñado, transduce AT con una eficiencia superior a la de los serotipos de AAV naturales, incluido el AAV8. El serotipo Rec2 acoplado a un diseño de vector de casete dual que restringe el hígado logra la transducción selectiva de AT y efectos terapéuticos significativos en varios modelos murinos en dosis bajas que van desde 1 × 1010 a 4 × 1010 vg por ratón, IP). Estudios comparativos reales y realistas en ratones Seipin KO de estos vectores AAV serían beneficiosos para determinar el vector más prometedor. Además, la investigación que evalúa los tres vectores, suministrados por vía IP o IV, con una evaluación integral de la expresión del transgén en todos los depósitos de AT sería extremadamente útil para mejorar nuestra técnica para dirigirnos al tejido adiposo. Recientemente, la cápside Rec2 se modificó mediante mutagénesis específica del sitio para generar una nueva variante V7 y esta plataforma de vector AAV parece mejorar el tropismo adiposo mientras que no se detectó expresión en el hígado.

Más allá de la lipodistrofia, la disfunción de los adipocitos perjudica la expansión del AT y la flexibilidad metabólica, desempeñando un papel crítico en las complicaciones cardiometabólicas relacionadas con la obesidad. La falla del AT asociada a la obesidad, caracterizada por inflexibilidad metabólica, adipogénesis reducida, inflamación, hipoxia, estrés celular y fibrosis, impide el almacenamiento eficiente de lípidos en el AT, lo que lleva a la deposición ectópica de lípidos y exacerba problemas cardiometabólicos como la diabetes tipo 2. Como resultado, en el futuro, la terapia génica dirigida al AT podría sobreexpresar o inhibir un gen específico para rectificar esta condición de mal funcionamiento de los adipocitos. Como ejemplo, la adiponectina es una adipocina sensible a la insulina importante cuya síntesis se modifica en el contexto de la obesidad. Se hicieron varios intentos para sintetizar adiponectina recombinante o para crear un agonista del receptor de adiponectina, pero el éxito ha sido limitado. Aumentar la producción de adiponectina por el AT en personas obesas puede mejorar su salud metabólica.

En general, este interesante estudio demuestra que, en un modelo de ratón lipodistrófico, la terapia génica puede actuar selectivamente sobre el AT, estimular la creación de un depósito deficiente de AT y mejorar la salud metabólica. El AAV8 con el promotor mini-aP2 parece prometedor para actuar sobre el AT. Mejorar la especificidad y la eficacia de los tejidos puede mejorar significativamente el tratamiento de la disfunción primaria de los adipocitos, como la lipodistrofia. Además, estos avances podrían allanar el camino para nuevos enfoques para abordar la disfunción secundaria de los adipocitos, incluida la obesidad, cuya prevalencia sigue aumentando.

Prieur, X., Cao, L. Precision medicine: toward restoring fat with gene therapy in inherited lipodystrophy. Gene Ther 31, 560–562 (2024). https://doi.org/10.1038/s41434-024-00489-3

Identificación de nuevos genes cuya expresión en el tejido adiposo afecta la masa y distribución de la grasa corporal

Muchos estudios han demostrado que la adiposidad abdominal está más fuertemente relacionada con los riesgos para la salud que la adiposidad periférica. Sin embargo, las vías subyacentes aún se comprenden poco. En este estudio transversal que utiliza datos de experimentos de secuenciación de ARN y exploraciones de resonancia magnética de cuerpo entero de 200 participantes en la cohorte EPIC-Potsdam, **Stefan Konigorski, Jürgen Janke, Giannino Patone, Manuela M. Bergmann, Christoph Lippert, Norbert Hübner, Rudolf Kaaks, Heiner Boeing y Tobias Pischon** buscaron identificar genes nuevos cuya expresión génica en el tejido adiposo subcutáneo tiene un efecto sobre la masa grasa corporal (BFM) y la distribución de la grasa corporal (BFD). El análisis identificó 625 genes asociados con la adiposidad, de los cuales 531 codifican una proteína conocida y 487 son genes candidatos nuevos para la obesidad. Los análisis de enriquecimiento indicaron que los genes asociados a BFM se caracterizaron por su participación mayor de lo esperado en los procesos celulares, reguladores y del sistema inmunológico, y los genes asociados a BFD por su participación en los procesos celulares, metabólicos y reguladores. Los análisis de aleatorización mendeliana sugirieron que la expresión génica de 69 genes estaba relacionada causalmente con BFM y BFD. Se replicaron seis genes en el Biobanco del Reino Unido y se identificaron nuevos genes para BFM y BFD que son específicos de BFM y BFD, y que están involucrados en diferentes procesos moleculares y cuya expresión genética regulada positiva o negativamente puede contribuir causalmente a la obesidad.

Konigorski, S., Janke, J., Patone, G. et al. Identification of novel genes whose expression in adipose tissue affects body fat mass and distribution: an RNA-Seq and Mendelian Randomization study. Eur J Hum Genet 32, 1127–1135 (2024). https://doi.org/10.1038/s41431-022-01161-3

Desafíos en la clasificación de heteromorfismos cromosómicos humanos mediante citogenética de bandas

Los heteromorfismos cromosómicos (CH) son variaciones morfológicas que se encuentran predominantemente en regiones heterocromáticas constitutivas del genoma, compuestas principalmente por secuencias repetitivas en tándem de ADN satélite. Aunque no están completamente desprovistas de genes, estas regiones normalmente no se transcriben en proteínas y carecen de un impacto fenotípico obvio. No obstante, su importancia clínica está cada vez más bajo escrutinio, y varios estudios apuntan a evaluar su influencia en las enfermedades y susceptibilidades humanas, especialmente porque aparentemente son parte de los ARN largos no codificantes en ciertos tejidos. Sílvia Pires, Paula Jorge, Thomas Liehr y Natália Oliva-Teles analizaron los métodos de clasificación de los CH heterocromáticos humanos documentados en la literatura durante las últimas dos décadas. Se han identificado múltiples sistemas de puntuación y los enfoques anteriores para la evaluación y el informe de CH en el diagnóstico genético han mostrado inconsistencias. Debido a la heterogeneidad actual en la clasificación de los CH, el análisis de datos puede estar sesgado, lo que afecta la calidad de los informes clínicos y la investigación genética humana.

En 2004, el Proyecto Genoma Humano proporcionó información completa sobre la secuencia de ADN humano y redefinió paradigmas. La mayor parte de nuestro genoma consiste en secuencias de ADN no codificantes y/o repetitivas, que subyacen a los heteromorfismos y polimorfismos identificados a nivel cromosómico y molecular. Estas secuencias pueden organizarse en tándem o como unidades de repetición únicas distribuidas por todo el genoma y pueden clasificarse según el tamaño y el motivo de las repeticiones, como ADN microsatélite, minisatélite y satélite. Las familias de ADN satélite (I, II, III, α, ß y γ) cubren aproximadamente el 10% del genoma humano y a menudo se organizan en unidades de repetición de orden superior (HOR), particularmente en las regiones centroméricas de los cromosomas eucariotas. Las estructuras de HOR influyen en los procesos de regulación, replicación y expresión génica, y la composición específica de sus monómeros desempeña un papel crucial en la definición de una identidad única del centrómero, que también contribuye a la diversidad de la población.

En los cariotipos humanos, se han reconocido y documentado porciones heterocromáticas variantes de ADN repetitivo durante décadas. Estas regiones consisten en secuencias altamente repetitivas, compuestas de micro y minisatélites; α, β y otros ADN satélite; y elementos transponibles, que varían en extensión de cinco a unos pocos cientos de pares de bases. Las variaciones visibles microscópicamente en estas secciones se observan comúnmente durante los exámenes citogenéticos estándar. Definidos como heteromorfismos cromosómicos (CH), estas alteraciones incluyen diferencias en el tamaño, la morfología y/o los patrones de bandas de los segmentos constitutivos de la heterocromatina. Los CH suelen ser hereditarios y se localizan típicamente en 1) las regiones centroméricas de cualquiera de los cromosomas humanos; 2) los brazos cortos, satélites o tallos de los cromosomas acrocéntricos; o 3) la región pericentromérica de los cromosomas 1, 9 y 16 y el brazo largo del cromosoma Y. Aunque no están desprovistos de genes, estos segmentos generalmente no se transcriben ni se expresan activamente y se consideran genéticamente inertes. Los CH presentes en el 2-5% de la población general se consideran variantes normales mitóticamente estables, y las guías citogenéticas de práctica clínica recomiendan no informar sobre ellos.

A pesar de haber sido ampliamente aceptados como benignos, varios estudios sobre los CH han arrojado resultados contradictorios sobre su impacto en la salud humana. Numerosos autores han propuesto una asociación entre la presencia de variantes heteromórficas y fenotipos clínicos como infertilidad, trastornos neurodegenerativos o predisposición al cáncer. Los mecanismos etiológicos detrás de estas correlaciones siguen siendo elusivos; sin embargo, estudios científicos sugieren un posible impacto de los CH en la estabilidad y modulación del genoma. Las hipótesis predominantes apuntan hacia un posible efecto de los CH en el emparejamiento y segregación de cromosomas meióticos y la regulación del genoma, ya sea modulando o inhibiendo la expresión de genes específicos a través de la variegación por efecto de posición. Estudios previos han revelado que los ADN satélite se transcriben como ARN largos no codificantes (lncRNA) en el cáncer avanzado, bajo estrés celular y durante la embriogénesis (contribuyendo a la especificación y diferenciación celular), destacando la influencia del ADN repetitivo en los procesos biológicos.

Además de la relevancia de las evaluaciones clínicas y genéticas de las variantes heteromórficas, los CH ofrecen un recurso valioso para la investigación evolutiva y poblacional porque se heredan en un patrón mendeliano y tienen bajas tasas de mutación. Por lo tanto, los CH pueden servir como marcadores y pueden usarse para identificar y determinar vínculos genéticos.

Comprender completamente los CH es crucial tanto para la investigación básica como clínica, pero las regiones heterocromáticas no se pueden secuenciar y alinear fácilmente. Como resultado, los CH siguen estando poco documentados en los navegadores del genoma humano y todavía se identifican exclusivamente mediante métodos citogenéticos (moleculares). Aunque estas variaciones se han identificado durante muchos años, no hay consenso dentro de la comunidad científica citogenética con respecto a los tamaños "normales" de los CH o la adopción de un sistema de clasificación único para su evaluación. Desde la Conferencia Citogenética de París en 1971, en la que se estableció la primera escala de evaluación de CH, se han propuesto varios métodos de clasificación. Sin embargo, las guías citogenéticas no establecen un sistema de puntuación estándar, y los enfoques para evaluar los CH y sus roles clínicos y funcionales son inconsistentes.

Pires, S., Jorge, P., Liehr, T. et al. Challenges in classifying human chromosomal heteromorphisms using banding cytogenetics: From controversial guidelines to the need for a universal scoring system. Hum Genome Var 11, 38 (2024). https://doi.org/10.1038/s41439-024-00295-8

Detección de cambios adaptativos en la distribución del número de copias de genes que acompañan la expansión humana fuera de África

Es probable que los genes con múltiples copias se mantengan mediante la selección estabilizadora, que pone un límite a la expansión ilimitada del número de copias. **Moritz Otto, Yichen Zheng, Paul Grablowitz y Thomas Wiehe** diseñaron un modelo en el que la variación del número de copias se genera por recombinación desigual, que se ajusta bien a varios genes estudiados en tres poblaciones humanas. Con base en este modelo teórico y simulaciones por computadora, determinaron si la distribución del número de copias de genes en las poblaciones europeas y asiáticas derivadas se puede explicar mediante un escenario puramente demográfico o si los cambios en la distribución son señales de adaptación. Aunque la distribución del número de copias en la mayoría de los grupos de genes analizados puede explicarse por un cuello de botella, como en la expansión fuera de África del *Homo sapiens* hace 60-10 mil años, identificaron varios genes candidatos, como AMY1A y PGA3, cuyos números de copias probablemente difieran entre las poblaciones africanas, asiáticas y europeas.

La variación del número de copias de genes (CNV) se refiere a la presencia de múltiples copias de una familia de genes dentro de un genoma como resultado de duplicaciones, deleciones o reordenamientos. Combinadas con su alta tasa de mutación, las CNV constituyen un impulsor significativo de la variabilidad genómica que permite una rápida evolución adaptativa en respuesta a los cambios ambientales.

Un ejemplo bien estudiado de CNV dentro de la población humana es el gen de la amilasa salival, cuya variación en el número de copias se correlaciona con el grado de consumo de almidón en la dieta no solo en humanos sino también en otras especies.

En general, las variaciones de CNV pueden ser resultado de diferentes fuerzas evolutivas que actúan sobre ellas. Los eventos demográficos, como las migraciones y expansiones de población, pueden conducir a cambios en las frecuencias y distribuciones de genes a lo largo del tiempo. Simultáneamente, la selección natural actúa sobre las variaciones genéticas, favoreciendo a los alelos ventajosos y promoviendo su proliferación dentro de las poblaciones.

Tanto los efectos demográficos como la selección pueden producir patrones similares en nucleótidos individuales, así como en variantes estructurales, lo que dificulta desentrañar estas fuerzas. Para los datos de frecuencia de SNPs o alelos, existen estadísticas bien desarrolladas que están estandarizadas de modo que se puede establecer una línea base genómica, a partir de la cual se pueden detectar los *loci* bajo selección. Sin embargo, dicha línea base genómica no está disponible para los datos de variaciones de CNV de genes.

Los autores han examinado la dinámica evolutiva de las familias de genes multicopia con respecto a la presión selectiva y la recombinación desigual. Este estudio se centró en analizar el impacto de la selección estabilizadora en el número de copias de genes, teniendo en cuenta el papel de la recombinación como mecanismo de aleatorización que introduce variabilidad dentro de la población.

Otto, M., Zheng, Y., Grablowitz, P. et al. Detecting adaptive changes in gene copy number distribution accompanying the human out-of-Africa expansion. Hum Genome Var 11, 37 (2024). https://doi.org/10.1038/s41439-024-00293-w

La secuencia completa del telómero en un genoma de ratón

Con las mejoras en la tecnología de secuenciación de lectura larga, se ha vuelto posible revelar las regiones altamente repetitivas del genoma que históricamente han sido difíciles de secuenciar. **Liu et al** generaron un genoma de referencia telómero a telómero (T2T) para una línea de células madre embrionarias androgénicas haploides derivadas originalmente de la cepa de ratón C57BL/6. Los autores ensamblaron eficazmente los brazos cortos de los cromosomas de ratón, caracterizados por grandes espacios causados por repeticiones de telómeros y centroméricos. Estando muy cerca unos de otros, este genoma de referencia más completo permite la caracterización del ADN ribosómico, así como de genes no caracterizados previamente, y proporcionará un recurso importante para los investigadores que trabajan en genética de ratones.

En el genoma de referencia actual de *Mus musculus*, GRCm39 presenta importantes lagunas tanto en las regiones eucromáticas como heterocromáticas asociadas con secuencias repetitivas. En este trabajo, Junli Liu y colegas han secuenciado y ensamblado el genoma telómero a telómero de células madre embrionarias haploides de ratón. Los resultados revelan más del 7.7% de las secuencias del genoma del ratón que se habían descubierto anteriormente, incluidas las matrices de ADN ribosómico y las regiones pericentroméricas y subteloméricas, así como otros 140 genes que se prevé que codifican proteínas. Este estudio ayuda a abordar lagunas de conocimiento en el genoma del ratón.

Junli Liu et al. The complete telomere-to-telomere sequence of a mouse genome. Science. 5 Dec 2024, Vol 386, Issue 6726, pp. 1141-1146. DOI: 10.1126/science.adq8191

El “proteoma oscuro” revela miles de nuevos genes humanos

Una base de datos confirma que segmentos del genoma que habían sido pasados por alto codifican una multitud de proteínas diminutas.

Una de las mayores sorpresas que surgieron cuando se secuenció por primera vez el genoma humano hace más de 20 años fue la cantidad de genes que contenía, menos de un tercio de la cantidad que algunos científicos habían predicho. Parecía que menos de 30 000 genes y las proteínas que codifican son suficientes para construir y hacer funcionar el cuerpo humano; los recuentos recientes han sido incluso más bajos, a unos 20 000. Pero un nuevo análisis sistemático de lo que algunos llaman el “proteoma oscuro” sugiere que los científicos han pasado por alto miles de genes no tradicionales que se esconden en tramos del genoma que antes se habían pasado por alto y que producen proteínas más pequeñas que el promedio.

Los genes recién descritos y sus productos podrían cambiar drásticamente aspectos de la biología humana y acelerar los descubrimientos médicos. Por ejemplo, un gen recién descubierto produce una proteína en miniatura que parece clave para un cáncer infantil.

“A menos que sepamos qué son las proteínas del proteoma oscuro y cómo contribuyen, nuestra capacidad para [tratar] enfermedades será limitada”, dice Alan Saghatelian, un biólogo químico del Instituto Salk de Estudios Biológicos que no participó en la nueva investigación.

Uno de los líderes del análisis, **John Prensner**, comenzó a investigar el proteoma oscuro porque muchas de sus búsquedas entre genes conocidos relacionados con el cáncer no dieron resultados. “Me interesé en lo que el resto del genoma tenía para ofrecer”, recuerda Prensner, un neurooncólogo pediátrico que ahora trabaja en la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan. Él **y sus colegas** ampliaron la definición estándar de un gen, que generalmente se supone que consiste en una larga secuencia de ADN codificante de proteínas conocida como marco de lectura abierto (ORF), que tiene señales que le indican a una célula dónde comenzar y dejar de leerlo. Una célula transcribe la secuencia ORF en ARN mensajero, que viaja a fábricas celulares llamadas ribosomas que ensamblan

secuencias de aminoácidos para formar proteínas. Un ORF típico también está precedido por un fragmento de ADN que atrae las proteínas necesarias para que el gen sea leído. Y para la mayoría de los investigadores, un ORF se califica como gen si codifica una proteína con 100 o más aminoácidos.

Pero los biólogos que estudian todo, desde la levadura hasta las serpientes y los humanos, han desenterrado recientemente una plétora de los llamados ORF no canónicos, que carecen de esos fragmentos introductorios y son más cortos que el promedio. Sin embargo, a menudo se transcriben en ARN, y un método conocido como perfil ribosómico, o Ribo-Seq, ha demostrado que muchos de los ARN transcritos se unen a los ribosomas, donde pueden traducirse en cadenas cortas de aminoácidos, incluso proteínas con menos de una docena de aminoácidos.

Incluso entonces, muchos científicos descartaron las miniproteínas resultantes como insignificantes, pensando que eran "ruido" que se degradaba rápidamente. Ha sido muy difícil convencer a la gente de que vale la pena examinar seriamente estos ORFs, dice Ji-Young Youn, bioquímica del Hospital for Sick Children en Toronto. Pero hace unos 3 años, Prensner y sus colegas demostraron que las células cancerosas contenían alrededor de 550 de estas microproteínas. Dos años antes, Sebastiaan van Heesch, biólogo de sistemas del Centro Princesa Máxima de Oncología Pediátrica, encontró cantidades similares de las pequeñas proteínas en el tejido cardíaco. Así que se asociaron con el especialista en anotación genética Jonathan Mudge de GENCODE, la base de datos de genes reconocidos oficialmente, y finalmente reclutaron a varias docenas de otros investigadores de 20 instituciones en cuatro continentes para ayudar a evaluar cuántos ORFs humanos no canónicos existen. "Esto se convirtió en una especie de superconsorcio para poner orden en un campo relativamente nuevo", dice Fergal Martin, biólogo computacional del Instituto Europeo de Bioinformática del Laboratorio Europeo de Biología Molecular.

Este grupo no realizó experimentos propios, sino que sondeó lo que otros habían hecho, primero revisando artículos sobre perfiles de ribosomas. Para 2022, los científicos habían rastreado 7264 ORF no canónicos en el genoma humano. Con la ayuda de la Organización del Proteoma Humano, que busca catalogar todas las proteínas humanas, y PeptideAtlas, que recopila datos de espectrometría de masas sobre proteínas, se propusieron demostrar que estos ORF producen proteínas.

El consorcio revisó el archivo de datos de espectrometría de masas de PeptideAtlas en busca de pequeñas proteínas que coincidieran con las secuencias de ORF y clasificó los experimentos publicados que catalogaban fragmentos de proteínas detectados por el sistema inmunológico humano, un campo floreciente llamado inmunopeptidómica. En total, confirmaron que una cuarta parte de los 7264 ORF no canónicos que habían contabilizado formaban proteínas, unas 3000 en total. (Un ORF puede leerse de múltiples maneras para formar más de una proteína).

Las miniproteínas recién descubiertas "ayudan a proporcionar una imagen más completa de la porción codificante del genoma [humano]", dice el genetista de la Universidad de Stanford Ami Bhatt, cuyos propios estudios han explorado el proteoma oscuro de los microbios. También brindan a los científicos nuevos objetivos biomédicos para el estudio. Prensner y van Heesch ya habían comenzado a realizar un seguimiento de un ORF y su miniproteína que identificaron al principio de sus estudios del proteoma oscuro. Al utilizar el editor de genes CRISPR para introducir mutaciones en el ORF, pudieron examinar la importancia de su proteína en las células cancerosas. Aunque pequeño, el producto del ORF es esencial para la supervivencia de los tumores de meduloblastoma, un cáncer cerebral que afecta a los niños, informaron el 18 de enero en *Molecular Cell*.

Prensner también asesora a una empresa con sede en Massachusetts llamada ProFound Therapeutics que se ha asociado con el gigante farmacéutico Pfizer para desarrollar tratamientos para la obesidad basados en dianas microproteicas. Otro coautor del preprint, **Thomas Martínez**, bioquímico de proteínas de la Universidad de California en Irvine, y su equipo están buscando proteínas diminutas implicadas en el cáncer de páncreas y las enfermedades metabólicas. "Estoy muy entusiasmado con la posibilidad de traducir las microproteínas en esfuerzos terapéuticos, con suerte como biomarcadores y dianas farmacológicas", afirma Martínez. "Una vez que se cruce esta barrera, creo que el interés en el campo se expandirá drásticamente". Aunque Martínez está satisfecho con la cantidad de proteoma oscuro que se ha descubierto, Youn cree que aún queda mucho más por

descubrir. El trabajo que su equipo y otros han realizado arroja apenas “rayos de luz”, dice, sobre una población invisible de miniproteínas. Su equipo está refinando las técnicas de espectrometría de masas para detectar moléculas cada vez más pequeñas y espera usarlas para encontrar miniproteínas que desempeñen un papel en el desarrollo del cerebro.

¿Dónde deja todo esto el recuento de genes humanos? El proteoma oscuro claramente ha aumentado el total, pero nadie sabe la cifra real.

Elizabeth Pennisi. Science, 25 Nov 2024.doi: 10.1126/science.zxaor8l

Epigenética

Familia SMYD en el cáncer: regulación epigenética y mecanismos moleculares de proliferación, metástasis y resistencia a fármacos en el cáncer

Los modificadores epigenéticos (miRNA, histona metiltransferasas (HMT)/desmetilasas y ADN metiltransferasas/desmetilasas) están asociados con la proliferación, la metástasis, la angiogénesis y la resistencia a fármacos del cáncer. Entre estos modificadores, las HMT se sobreexpresan con frecuencia en varios tipos de cáncer, y estudios recientes han identificado cada vez más a estas proteínas como posibles dianas terapéuticas. **Tae-Su Han, Dae-Soo Kim, Mi-Young Son y Hyun-Soo Cho** analizan los miembros de la familia de proteínas que contienen dominios SET y MYND (SMYD), que son temas de amplia investigación sobre la metilación de histonas y la metilación no histónica de genes relacionados con el cáncer. Varios miembros de la familia SMYD desempeñan papeles importantes en la proliferación del cáncer, la metástasis y la resistencia a los fármacos al regular la metilación de histonas y no histónicas específicas del cáncer. Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores específicos que se dirijan a los miembros de la familia SMYD puede conducir al desarrollo de tratamientos contra el cáncer, y la terapia combinada con varios agentes terapéuticos contra el cáncer puede aumentar la eficacia del tratamiento.

Los procesos epigenéticos desempeñan papeles cruciales en varias etapas del crecimiento del cáncer. La metilación del ADN, la modificación de histonas (incluida la metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación) y los microARN (miARN) están asociados con la regulación de la expresión de oncogenes y genes supresores de tumores. Recientemente, a través de bases de datos públicas como la base de datos *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), se ha observado que los niveles de expresión de modificadores epigenéticos están regulados al alza o a la baja en las células cancerosas, lo que sugiere su participación en procesos relacionados con el cáncer.

Entre los modificadores epigenéticos, las metiltransferasas de histonas (HMT), que son responsables de la metilación de histonas en procesos epigenéticos relacionados con el cáncer, están involucradas en la regulación de la expresión de varios oncogenes y genes supresores de tumores alterando las estructuras de la eucromatina y la heterocromatina. En consecuencia, la expresión de genes relacionados con el crecimiento del cáncer, la metástasis y la resistencia a la quimioterapia está regulada por las HMT, lo que convierte a estas enzimas en posibles dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer. En los últimos avances en la terapia contra el cáncer, la FDA ha aprobado inhibidores específicos, como el tazemetostat, que actúa sobre el potenciador del homólogo 2 de zeste (EZH2) y, por lo tanto, media la metilación de la lisina (K) 27 de la histona H3, para el tratamiento del linfoma folicular y actualmente se encuentran en uso. Además, se están llevando a cabo varios estudios clínicos para explorar la posibilidad de aplicar estos inhibidores para tratar diferentes tipos de cáncer. El desarrollo exitoso de los inhibidores de EZH2 ha llevado a una investigación activa sobre los mecanismos por los cuales funcionan varias HMT, y estos estudios han demostrado que las HMT tienen potencial para usarse como objetivos cruciales para el tratamiento del cáncer.

Miembros de la familia SMYD

La familia SMYD incluye SMYD1, SMYD2, SMYD3, SMYD4 y SMYD5, que son responsables de la monometilación de la histona H3 lisina (K) 4 y la dimetilación de H3K36. La familia SMYD comparte una estructura similar. Todos los miembros de la familia SMYD poseen en común los dominios SET (supresor de variegación, potenciador de zeste, trithorax) y MYND (mieloide-nervio-DEAF1), que están involucrados en interacciones proteicas. Además, los miembros de la familia SMYD tienen un dominio post-SET rico en cisteína. A diferencia de otros miembros de la familia SMYD, SMYD4 posee un dominio TPR (tetratricopéptido). A través de la modificación de estos marcadores activos, las proteínas SMYD desempeñan papeles cruciales en la regulación de la expresión de varios oncogenes, contribuyendo así al crecimiento y la metástasis del cáncer. Además, el análisis de diversos datos clínicos ha revelado que los niveles de expresión de los miembros de la familia SMYD se pueden utilizar como marcadores para predecir un mal pronóstico. Además, la metilación de proteínas no histonas, como p53, por miembros de la familia SMYD es un tipo importante de modificación

postraduccional (PTM) específica del cáncer que está mediada por miembros de la familia SMYD. Actualmente, la mayoría de las investigaciones sobre los miembros de la familia SMYD se han centrado en SMYD2 y SMYD3. Aunque SMYD4 y SMYD5 se han asociado recientemente con el cáncer, pocos estudios han investigado estas asociaciones.

SMYD1

No se han realizado estudios exhaustivos sobre el papel funcional de SMYD1 en el cáncer, pero se están realizando investigaciones sobre su papel como marcador pronóstico de varios tipos de cáncer. Según el análisis de datos de RNA-seq, la expresión de SMYD1 se suprime en el cáncer gástrico, pero se ha informado de una correlación negativa entre la expresión de SMYD1 y la supervivencia general y libre de progresión. Además, en el cáncer gástrico, la alta expresión de repetición de anquirina y SOCS box-containing 5 (ASB5), proteína 1 relacionada con frizzled secretada (SFRP1), SMYD1 y receptor de taquiquinina 2 (TACR2) se asocia con tiempos de supervivencia cortos y alto riesgo en estos pacientes. Por el contrario, en el cáncer de mama, la expresión de SMYD1 es menor que la de otros miembros de la familia SMYD, y el análisis de la curva de Kaplan–Meier indica que una menor expresión de SMYD1 se correlaciona con un mal pronóstico. El análisis del transcriptoma del cáncer de próstata ha revelado una mayor expresión de varios HMT. Entre estos HMT, EZH2, SETD5, SMYD1 y SUV420H2 se utilizan en paneles de pronóstico. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que SMYD1 podría servir como un posible marcador de pronóstico en varios tipos de cáncer.

Se han descrito varias funciones de SMYD1 en células normales. En el corazón en desarrollo, la espectrometría de masas en tándem de inmunoafinidad (IP-MS/MS) confirmó que CDH4 está directamente unido a SMYD1, lo que sugiere que SMYD1 es necesario para el desarrollo del corazón a través de la regulación de la cadherina 4 (CDH4). Los análisis genómicos (RNA-seq, ATAT-seq) han indicado que SMYD1 está involucrado en las respuestas a la angiogénesis, la glucólisis y la hipoxia. La sobreexpresión de Smyd1 en el desarrollo del corazón de ratón y en células H9C2 tratadas con D-galactosa sugirió que Smyd1 desempeña un papel crucial en la regulación del estrés oxidativo y el estrés del RE en cardiomiocitos envejecidos. La sobreexpresión de Smyd1 también sugiere que Smyd1 está involucrado en la diferenciación cardíaca y el mantenimiento funcional al suprimir el mal funcionamiento cardíaco inducido por Msi2 y la disfunción mitocondrial. SMYD1 desempeña papeles importantes no solo en la función cardíaca sino también en la función muscular. El análisis del perfil del transcriptoma dinámico utilizando cerdos Shaziling reveló una posible asociación entre SMYD1 y el crecimiento muscular. Se confirmó que SMYD1 regula la activación transcripcional de la mioglobina a través de la metilación de la lisina 1975 de la variante de empalme específica del músculo esquelético del complejo asociado al polipéptido naciente (skNAC), lo que sugiere que la metilación de SMYD1 está involucrada en la función muscular. En un estudio sobre la disfunción del músculo esquelético inducida por el tabaquismo, la diferenciación anormal de las células C2C12 inducida por un extracto de humo de cigarrillo al 5% (CSE) implicó la supresión del eje Smyd1-H3K4me2-Receptor purinérgico P2X 7 (P2RX7). Por lo tanto, SMYD1 desempeña un papel crucial en la diferenciación y la función muscular.

SMYD2

SMYD2 desempeña un papel en la regulación positiva de la expresión génica a través de la monometilación de H3K4 y la mono y dimetilación de H3K36. Esta conclusión está respaldada por un número cada vez mayor de informes sobre la regulación de genes relacionados con el cáncer que están asociados con la proliferación y metástasis de varios tipos de cáncer. En términos de localización celular, SMYD2 se localiza predominantemente en el citoplasma, a diferencia de otras HMT, lo que indica un papel para esta proteína no solo en la metilación de histonas sino también en la metilación de proteínas no histónicas relacionadas con el cáncer. Los informes sobre inhibidores de SMYD2 han destacado el potencial de SMYD2 como un objetivo terapéutico importante en varios tipos de cáncer. La sobreexpresión de SMYD2, que se observa en varios tipos de cáncer, influye en la proliferación, la metástasis, la resistencia a los fármacos y otros procesos a través de la regulación de los objetivos del cáncer.

SMYD2 en la proliferación del cáncer

Informes recientes han indicado una mayor expresión de SMYD2 en varios tipos de cáncer. **Yadav et al** analizaron datos de TCGA e informaron sobre la sobreexpresión de SMYD2 en varios tipos de cáncer. La sobreexpresión de SMYD2, que se correlaciona con la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SSE), sugiere que SMYD2 podría usarse como un biomarcador de varios tipos de cáncer. En el cáncer de páncreas, se encontró que SMYD2 estaba sobreexpresado y que SMYD2 regulaba positivamente el componente MNAT1 de la quinasa activadora de CDK (MNAT1), que es un componente de la quinasa activadora de la quinasa dependiente de ciclina (CDK), a través de la modificación de H3K36me2 en la región promotora. Esta sobreexpresión de MNAT1 mediada por SMYD2 activa la vía de la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K)/AKT serina/treonina quinasa (AKT), lo que conduce a una mayor proliferación de células de cáncer pancreático. De manera similar, SMYD2 se sobreexpresa en el cáncer de próstata, y la alta expresión de SMYD2 se asocia con un mal pronóstico. La supresión de SMYD2 en líneas celulares de cáncer de próstata suprime la proliferación a través de la regulación positiva de la expresión de c-Myc. La sobreexpresión de SMYD2 se ha confirmado en tejidos de cáncer colorrectal de pacientes, y la supresión de SMYD2 redujo la proliferación celular en xenoinjertos y modelos *in vitro*. En términos de objetivos directos, SMYD2 regula el nivel de H3K36me2 en el miembro A de la familia de unión al ARN Mex-3 (MEX3A), controlando así el crecimiento del cáncer colorrectal regulando el objetivo de MEX3A, es decir, el homeobox de tipo caudal 2 (CDX2). La regulación mediada por SMYD2 de la vía de señalización de la tirosina quinasa 2 del receptor Erb-B2 (ERBB2)/fucosiltransferasa 4 (FUT4) controla el crecimiento del cáncer colorrectal. Un enfoque computacional reveló una alta tasa de alteración genética en SMYD2 en 360 muestras de pacientes con carcinoma hepatocelular. La sobreexpresión de SMYD2 se ha confirmado en tejidos de pacientes con cáncer de ovario, y la supresión de SMYD2 inhibió la proliferación de líneas celulares de cáncer de ovario. En el cáncer de mama, el aumento de H3K36me2 por SMYD2 está involucrado en la regulación positiva del gen de la molécula de adhesión celular del melanoma (MCAM) y la regulación de las características de las células madre del cáncer. El tratamiento con el inhibidor de SMYD2 AZ505 aumentó la sensibilidad de las células de glioma al cisplatino y agentes quimioterapéuticos similares. La sobreexpresión de SMYD2 se ha observado en la leucemia. La supresión de SMYD2 aumenta la muerte celular apoptótica y reduce la transformación independiente del anclaje. En pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de linaje B, la expresión de SMYD2 se asocia con un mal pronóstico. En el cáncer de cuello uterino, la expresión de SMYD2 se correlaciona con el estadio de la Federación de Ginecología y Obstetricia (FIGO), el tamaño del tumor y el mal pronóstico. La supresión de SMYD2 a través de shRNA suprime de manera similar el crecimiento de las líneas celulares de cáncer de cuello uterino. En el cáncer renal, la sobreexpresión de SMYD2 regula la expresión de miR-125b. La regulación positiva de miR-125b regula posteriormente la proliferación, invasión y migración de células de cáncer renal.

SMYD2 desempeña un papel importante en el crecimiento de varios cánceres a través de la metilación no histónica. En el carcinoma hepatocelular, la sobreexpresión de SMYD2 aumenta la proliferación al unirse directamente a c-Myc y aumentar su estabilidad proteica. En el cáncer colorrectal, SMYD2 aumenta la actividad de unión al ARN a través de la monometilación de K422 en HNRNPK, lo que influye en la estabilidad del ARNm del dominio múltiple 7 similar a EGF (EGFL7). La unión de SMYD2 a la serina/treonina quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1) inhibe la fosforilación de RIPK1, lo que conduce a la supresión de la apoptosis y la necroptosis. La regulación positiva de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) por SMYD2, a través de su unión, aumenta la metilación en la región promotora del regulador APC de la vía de señalización 2 de WNT (APC2), lo que resulta en una regulación negativa y un mayor crecimiento del cáncer colorrectal. En el cáncer de cuello uterino, SMYD2 regula la expresión de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa alterando la metilación de p53 en K370. Por lo tanto, la sobreexpresión de SMYD2 es un factor significativo en el crecimiento de varios tipos de cáncer. Su papel en la regulación positiva de la expresión de genes que son necesarios para el crecimiento del cáncer respalda su importancia en la proliferación de células cancerosas. La identificación de la metilación no histónica de varios genes relacionados con el cáncer sugiere que SMYD2 es un objetivo terapéutico importante para el tratamiento del cáncer.

SMYD2 como regulador de la metástasis del cáncer

SMYD2 desempeña un papel significativo en la metástasis al regular la expresión de varios genes relacionados con el cáncer. SMYD2 regula la metástasis del cáncer de mama al controlar la remodelación del citoesqueleto. Específicamente, a través de la monometilación de la lisina K334 en el miembro de la familia de proteínas adaptadoras NSP (BCAR3), SMYD2 induce el reconocimiento del dominio de unión a metilo en proteínas similares a la formina (FMNL), regulando así el citoesqueleto de actina. A través de esta acción, se ha confirmado que la formación de lamelipodios, una característica importante del movimiento celular, está regulada por la metilación de SMYD2. SMYD2 regula la metástasis del cáncer de pulmón al controlar directamente al miembro 3 de la familia SMAD (SMAD3), que regula la progresión del cáncer de pulmón. El establecimiento de un sistema de transición epitelial-mesenquimal (EMT) *in vitro* confirmó que la migración e invasión de líneas celulares de cáncer de pulmón altamente invasivas están reguladas por SMYD-SMAD345. La regulación negativa de SMYD2 controla la metástasis del adenocarcinoma de pulmón a través de la regulación de la expresión de la proteína ribosomal S7 (RPS7).

SMYD2 desempeña un papel crucial en la inducción de cambios en la transición epitelial-mesenquimal (EMT) y la remodelación del citoesqueleto en la metástasis del cáncer. La inhibición de SMYD2 con inhibidores específicos de SMYD2 suprime eficazmente la metástasis, que es el aspecto más problemático del tratamiento del cáncer, aumentando así el éxito del tratamiento del cáncer.

Regulación de SMYD2 con inhibidores específicos de SMYD2 y miRNA

La regulación de la expresión de SMYD2 controla el crecimiento y la metástasis del cáncer, lo que indica que SMYD2 es un objetivo terapéutico para el tratamiento del cáncer. Se están desarrollando varios inhibidores, incluidos compuestos naturales, para regular la expresión/actividad de SMYD2. Se ha demostrado que el tratamiento con LLY-507, un inhibidor específico de SMYD2, inhibe el crecimiento de tumores de cáncer de pulmón. Se han desarrollado nuevos análogos de LLY-507 mediante modificación química, y estos análogos inhiben el crecimiento de las líneas celulares de cáncer gástrico AGS y NCI-87 con mayor eficacia que LLY-507. En líneas celulares de cáncer de ovario, se observaron mayores niveles de poli(ADP—ribosa) polimerasa (PARP) sub-G1 y escindida después del tratamiento con ARNi de SMYD2 y LLY-507, y se observó un efecto sinérgico con inhibidores de PARP, lo que confirma la utilidad de los inhibidores de SMYD2 en el cáncer de ovario. En el cáncer de próstata, el tratamiento con S-(-)-oleocantal (OC), que es un componente de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra, conduce a una disminución de la expresión de SMYD2 y a la regulación de las vías de señalización de la diana mecanística de la rapamicina quinasa (mTOR), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y p65, inhibiendo el crecimiento del cáncer de próstata tanto *in vitro* como *in vivo*. El tratamiento con baicaleína, que es un flavonoide de *Scutellaria baicalensis*, inhibe la expresión de SMYD2, suprimiendo el crecimiento, la migración y la invasión del cáncer de pulmón.

Se ha demostrado que los miRNA regulan la expresión y la actividad de SMYD2. En el cáncer gástrico, el ARN largo no codificante eliminado en la leucemia linfocítica 1 (DLEU1) se une a SMYD2 y se transloca al promotor del gen de la apolipoproteína C1 (APOC1). La posterior modificación de H3K4me3 conduce a una mayor expresión de APOC1, lo que resulta en un aumento de la proliferación celular y la captación de glucosa en el cáncer gástrico. Por el contrario, miR-200b se expresa en niveles bajos en el carcinoma hepatocelular. Se ha observado una correlación negativa entre miR-200b y la expresión de SMYD2, y la sobreexpresión de miR-200b suprimió la expresión de SMYD2. Esta inhibición de la expresión de SMYD2 suprime la proliferación de células de carcinoma hepatocelular MHCC-91L al inhibir la ciclina E1 y aumentar la expresión de P53. Por lo tanto, se espera que el desarrollo de inhibidores de SMYD2 sea un paso crucial en el desarrollo de terapias contra el cáncer, y se anticipa que el desarrollo de otros enfoques para regular SMYD2, como los miRNA, que se pueden combinar con estos inhibidores, dará como resultado efectos sinérgicos en tratamientos importantes contra el cáncer.

SMYD2 como marcador pronóstico

Se ha descrito la expresión de SMYD2 y su inclusión en las firmas pronósticas para el diagnóstico del cáncer. **Yu et al** analizaron los datos del transcriptoma de 711 gliomas de bajo grado (LGG) y demostraron que una firma epigenética de 13 genes podría predecir fuertemente una supervivencia general deficiente en pacientes con LGG. Entre estos genes, la inhibición de SMYD2 por el tratamiento con LLY-507 y shRNA suprimió el crecimiento de células de glioma, lo que indica el importante papel oncogénico de SMYD2. Mediante el análisis de datos de RNA-seq de pacientes con carcinoma de ovario en etapa temprana (I y II), se descubrieron 29 biomarcadores específicos de histotipo, incluido SMYD2. El análisis de los niveles de expresión de estos biomarcadores podría facilitar la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento clínico de pacientes con carcinoma de ovario. La asociación de SMYD2 con la supervivencia general se confirmó mediante el análisis de genes expresados diferencialmente (GED) entre tejidos de cáncer de vejiga y tejidos normales. Por lo tanto, la expresión de SMYD2 podría utilizarse como un marcador pronóstico para varios tipos de cáncer.

SMYD2 en la resistencia a los fármacos

La resistencia a los fármacos se ha convertido en un problema importante en el tratamiento del cáncer y, recientemente, se ha informado que varios modificadores epigenéticos están asociados con la resistencia a los fármacos. Estudios recientes también han investigado el papel crucial de SMYD2 en la inhibición de la resistencia a la quimioterapia en varios tipos de cáncer. En el cáncer de próstata, el receptor de andrógenos (AR) desempeña un papel vital en el crecimiento del cáncer de próstata y el cáncer de próstata resistente a la castración. La sobreexpresión de SMYD2 en el cáncer de próstata regula la estabilidad de la proteína AR a través de la metilación no histónica de esta proteína. Esta regulación conduce a la resistencia a la enzalutamida, y se ha confirmado que el tratamiento con AZ505 inhibe la resistencia a la enzalutamida. La inhibición de SMYD2 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas aumenta la sensibilidad al cisplatino. Este efecto fue apoyado por el hecho de que la inhibición de SMYD2 aumentó la apoptosis celular a través de la regulación de la vía p53 (p21, Bax y GADD45). La inhibición de SMYD2 en el cáncer de colon aumenta la sensibilidad de las células resistentes al oxaliplatino al tratamiento con oxaliplatino. Estos hallazgos confirmaron que la sensibilidad al oxaliplatino está controlada a través de la regulación de MDR1/P-glicoproteína por SMYD2. Por lo tanto, SMYD2 desempeña un papel importante en la inhibición de la resistencia a la quimioterapia contra el cáncer, y se espera que el tratamiento simultáneo con inhibidores de SMYD2 durante la quimioterapia aumente la eficacia de la quimioterapia.

Otras funciones de SMYD2

SMYD2 se sobreexpresa en varios cánceres y está asociado con sus funciones. Sin embargo, SMYD2 también está relacionado con las funciones de las células normales y otras enfermedades. En la formación ósea, la metilación de EZH2 regulada por SMYD2 controla la diferenciación de osteoblastos. En un modelo de senescencia de células endoteliales vasculares (VEC) inducida por angiotensina II (Ang II), se demostró que SMYD2 estaba sobreexpresado, lo que regulaba la expresión de los genes relacionados con el envejecimiento inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 1A (Cdkn1a) y Cdkn2a, lo que sugiere que SMYD2 es un objetivo terapéutico potencial para el envejecimiento vascular. Durante la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), la expresión de Smyd2 está sobreexpresada. En cerebros periisquémicos, la sobreexpresión de Smyd2 induce la metilación de la esfingosina cinasa (Sphk)/receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR), lo que afecta la estabilidad de la proteína y daña la integridad endotelial, lo que indica que las funciones de SMYD2 están relacionadas con la estructura vascular. En cuanto a la asociación entre la respuesta inmunitaria y SMYD2, la fosforilación del factor regulador del interferón 3 (IRF3), un componente clave de la respuesta innata antiviral, está regulada por SMYD2. En los macrófagos, SMYD2 se une a IRF3, promoviendo la unión de la fosfatasa PP1alfa e inhibiendo la fosforilación de IRF3. Esto afecta la producción de interferones tipo 1 en respuesta a la infección viral, reduciendo así la respuesta innata antiviral regulada por SMYD2. La metilación de SMYD2 del factor 2 asociado al receptor de TNF (TRAF2) conduce a un aumento de la transducción de señales del factor nuclear kappa B (NF-κB), lo que sugiere que SMYD2 puede regular tanto la inflamación aguda como la crónica65. En el riñón, SMYD2 es un factor clave en la inducción de la fibrosis renal. En un modelo murino de fibrosis renal, se sobreexpresa SMYD2, lo

que induce fibrosis al inhibir la fosforilación de moléculas de señalización profibrótica como Smad3 y la señalización de AKT. Estos hallazgos indican que SMYD2 podría ser un objetivo importante en la enfermedad renal.

SMYD3

SMYD3, que es un miembro de la familia de metilasas de lisina SMYD, desempeña un papel fundamental en la metilación de muchas proteínas histonas y no histonas. Funcionalmente, SMYD3 facilita la modificación de H3K4, catalizando la metilación de la lisina para regular la transcripción génica posterior. SMYD3 puede unirse a motivos de ADN específicos dentro de las regiones promotoras de genes diana e interactuar con la ARN polimerasa II68. La expresión aberrante de SMYD3 está asociada con la carcinogénesis, y la evidencia indica que está involucrada en la promoción de la expresión de oncogenes críticos en el cáncer, incluidos los cánceres de mama, colorrectal, gástrico, hepático y ovárico.

Numerosos estudios han informado que SMYD3 está sobreexpresado en varios tipos de cáncer; por lo tanto, SMYD3 está estrechamente asociado con la progresión de la enfermedad. SMYD3 promueve la proliferación celular al regular la expresión de genes involucrados en el ciclo celular, la proliferación y la apoptosis.

Tanto los experimentos *in vitro* como *in vivo* han demostrado que la depleción de SMYD3 en el cáncer de endometrio reduce la proliferación celular y compromete la reparación de la unión de extremos no homólogos (NHEJ). El inhibidor de SMYD3 BCI-121, que se utiliza para tratar el cáncer de endometrio, atenúa la tumorigenicidad del cáncer de endometrio y mejora la eficacia de la radioterapia. La expresión de SMYD3 está significativamente elevada en los tejidos de cáncer gástrico y se correlaciona con características clínicas agresivas y mal pronóstico. SMYD3 promueve la proliferación de células de cáncer gástrico al reducir epigenéticamente la expresión de la proteína de membrana epitelial 1 (EMP1) de una manera dependiente de H4K20me3. En el carcinoma hepatocelular, SMYD3 reprime transcripcionalmente la expresión del gen diana al asociarse con el complejo NuRD (MTA1/2) para regular la proliferación. En el cáncer de pulmón de células no pequeñas, SMYD3 se une a la región promotora de anoctamin-1 (ANO1), que está enriquecida con H3K4me3, aumentando así la transcripción de ANO1 y regulando la proliferación de células cancerosas. La sobreexpresión de SMYD3 promueve la proliferación de células de cáncer de pulmón de células no pequeñas, mientras que la supresión de SMYD3 inhibe la proliferación celular. En el cáncer colorrectal, SMYD3 afecta la proliferación *in vitro*, y el silenciamiento de SMYD3 suprime el crecimiento tumoral en ratones portadores de xenoinjertos. De manera similar, **Jiang et al** informaron que el silenciamiento de SMYD3 inhibe la proliferación de células de cáncer de ovario *in vitro* al detener la progresión del ciclo celular en la fase S. Además, la supresión de SMYD3 regula positivamente la expresión de los inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) CDKN2A (p16INK4), CDKN2B (p15INK4B), CDKN3 y el ciclo de división celular 25A (CDC25A), que están relacionados con la detención de la fase S. Específicamente, SMYD3 se une a la región promotora de CDKN2A, regulando negativamente su nivel de expresión a través de H3K4me3. En el cáncer de mama, la expresión de SMYD3 se regula positivamente de manera significativa y se correlaciona con una supervivencia más corta del paciente. El agotamiento de SMYD3 inhibe la proliferación celular, la formación de colonias y el crecimiento del tumor de xenoinjerto. SMYD3 regula directamente el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), que es un activador crítico de AKT; por lo tanto, el eje SMYD3/receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R)/AKT/factor de transcripción 1 E2F (E2F-1) forma un bucle de retroalimentación positiva que activa la señalización de AKT en el cáncer de mama. Según los datos de aprendizaje automático de 429 reguladores de la cromatina, SMYD3 se expresa de forma aberrante en el carcinoma de células escamosas oral, y la expresión de SMYD3 está asociada con la formación de carcinoma de células escamosas oral y un mal pronóstico. Los estudios funcionales han demostrado que SMYD3 mejora la pluripotencia y la proliferación de células cancerosas *in vitro*, así como el crecimiento tumoral *in vivo*. SMYD3 se une al promotor del grupo de alta movilidad AT-hook 2 (HMGA2), lo que aumenta los niveles de H3K4me3 y transactiva HMGA2.

SMYD3 en la metástasis del càncer

En el cáncer de próstata, SMYD3 se sobreexpresa con frecuencia y desempeña un papel fundamental en la regulación de los fenotipos asociados a tumores a través de su actividad metiltransferasa. La metilación dependiente de SMYD3 de la proteína quinasa activada por mitógeno quinasa quinasa 2 (MAP3K2) promueve la EMT al regular la expresión de vimentina. La activación de las vías de señalización de SMYD3 y MAP3K2 da como resultado la formación de un ciclo de retroalimentación positiva que promueve la expresión de SMYD3, lo que indica su participación en el cáncer de próstata metastásico. En el cáncer de ovario, la supresión de SMYD3 mediada por shRNA disminuye la invasión y la adhesión de esferoides al suprimir la subunidad beta 6 de integrina (ITGB6) y la subunidad alfa M de integrina (ITGAM). Específicamente, se observa un aumento de la unión de SMYD3 y H3K4me3 en los promotores ITGB6 e ITGAM en esferoides en comparación con las células monocapa. Sin embargo, la inhibición de la expresión de SMYD3 disminuye la unión de estas proteínas a estas regiones promotoras. La inhibición de SMYD3 inhibe la metástasis tumoral y reduce el volumen de ascitis tanto en modelos de siembra peritoneal como de xenoinjerto derivado del paciente (PDX). SMYD3 se sobreexpresa con frecuencia en el cáncer de ovario epitelial y promueve la metástasis al disminuir directamente la estabilidad de la proteína p53 y promover la ubiquitinación de p53, lo que indica que SMYD3 puede ser una nueva ligasa E3 de p53. SMYD3 regula la transcripción de los genes CDK2 y de la metalopeptidasa de matriz 2 (MMP2) al unirse directamente a sus regiones promotoras y aumentar la modificación de H3K4me3. La sobreexpresión de SMYD3 promueve la tumorigenicidad y la metástasis intrahepática de las células de carcinoma hepatocelular al regular positivamente la expresión de CDK2 y MMP2. **Zhou et al** informaron que SMYD3 promueve la migración e invasión de células de carcinoma hepatocelular. Identificaron la repetición de anquirina y el dominio KH que contiene 1 (ANKHD1) como un corregulador de SMYD3, y los efectos promigratorios y proinvasivos de SMYD3 se atenuaron cuando ANKHD1 fue regulado negativamente por ARNi. SMYD3 se une y activa el promotor del represor transcripcional de la familia Snail 2 (SNAL2), lo que conduce a mayores niveles de H3K4me3, H3K9Ac y H3K14Ac; por lo tanto, la coexpresión de SMYD3 y ANKDH1 se asocia con un mal pronóstico en pacientes con carcinoma hepatocelular.

Curiosamente, Liu et al. informaron que el ARN largo no codificante (lncRNA) LTSCCAT promueve la metástasis del carcinoma de células escamosas de la lengua al funcionar como un ARN endógeno competitivo que regula miR-103a-2-5p. Este microARN regula negativamente SMYD3 al unirse al 3′-UTR de SMYD3. SMYD3 regula directamente la transcripción del factor de transcripción 1 BHLH de la familia Twist (TWIST1) a través de la modificación de H3K4me3. La alta expresión de lncRNA LTSCCAT en TSCC promueve la invasión y la metástasis al aumentar el nivel de la transcripción SMYD3/TWIST1 al regular negativamente miR-103a-2-5p. SMYD3 promueve la EMT en el cáncer de mama al interactuar directamente con SMAD3, pero esta interacción no es necesaria para la fosforilación de SMAD2/3. La supresión de SMYD3 o el tratamiento con su inhibidor, BCI-121, reduce la asociación inducida por el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) de SMAD3 con la cromatina. Se ha demostrado que el tratamiento de células mesenquimales MDA-MB-231 con BCI-121 disminuye la expresión de genes mesenquimales y reduce la invasión en un modelo de xenoinjerto de pez cebra. Los niveles más altos de SMYD3 se correlacionan con una menor supervivencia libre de metástasis en pacientes con cáncer de mama. De manera similar, Jiang et al. informaron que SMDY3 e ITGB6 activan la vía TGFβ1/Smad3, lo que conduce a la regulación positiva de Snail, vimentina y N-cadherina en esferoides de cáncer de ovario cultivados en 3D. Además, TGFβ1 promueve la expresión de SMYD3 e ITGB6 a través de un ciclo de retroalimentación positiva, lo que sugiere que la activación del eje SMYD3/ITGB6/TGFβ1/Smad3 promueve la invasión y la adhesión de esferoides de cáncer de ovario.

SMYD3 en la resistencia a fármacos

Se ha informado de una expresión anormal de SMYD3 en varios tipos de cáncer, y la regulación positiva de SMYD3 se asocia con la resistencia a fármacos. SMYD3 se reguló positivamente de forma marcada en tumores y células resistentes a sorafenib. Los estudios de pérdida y ganancia de función han demostrado que SMYD3 contribuye a la migración, invasión, metástasis y pluripotencialidad de las células de carcinoma hepatocelular resistentes a sorafenib. Desde el punto de vista mecanístico,

SMYD3 es necesaria para la EMT mediada por SMAD2/3 en células resistentes a sorafenib, y contribuye a este proceso al interactuar con SMAD2/3 y regular positivamente la expresión del factor de transcripción SRY-box 4 (SOX4), el homeobox 1 de unión a la caja E de dedo de zinc (ZEB1), el represor transcripcional 1 de la familia Snail (SNAIL1) y los genes MMP9. En el cáncer de pulmón, la supresión de SMYD3 aumenta la sensibilidad, mientras que las células de cáncer de pulmón de células no pequeñas que sobreexpresan SMYD3 son más resistentes a la apoptosis inducida por cisplatino debido a la regulación de los genes Bim, BCL2 antagonist/killer (Bak) y BCL2-associated X (Bax). **Lv et al** también informaron que la expresión de SMYD3 se correlaciona con el estadio clinicopatológico y la quimiorresistencia al cisplatino en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Además, la alta expresión de SMYD3 hace que las células de cáncer de pulmón de células no pequeñas sean quimiorresistentes al cisplatino, y el mecanismo está mediado por su corregulador ANKHD1. En el cáncer de mama, SMYD3 está relacionado con la quimiorresistencia al cisplatino. La supresión de SMYD3 mediada por RNAi aumenta la sensibilidad al cisplatino, mientras que la sobreexpresión de SMYD3 disminuye la sensibilidad al cisplatino a través de la regulación de la apoptosis. Los investigadores han informado de una disminución de la expresión de SMYD3 durante el tratamiento con cisplatino, y su regulación puede estar relacionada con el microARN-124 porque el 3'-UTR de SMYD3 contiene un sitio de unión de miR-124.

Otros investigadores han identificado a SMYD3 como un importante regulador de la sensibilidad a la quimioterapia basada en alquilación en el carcinoma de células escamosas. Informaron de que la metilación de la proteína 113A del dedo anular (RNF113A) mediada por SMYD3 altera su interacción con la fosfatasa PP4, controlando así la fosforilación de RNF113A. Esta comunicación cruzada entre modificaciones postraduccionales sirve como un interruptor clave para promover y mantener la actividad de la ligasa E3 de 113A (RNF113A), que es esencial para su papel en la respuesta al daño por alquilación. En consecuencia, la inhibición de SMYD3 aumenta la sensibilidad a la quimioterapia alquilante. SMYD3 media el escape inmunológico en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello negativo al virus del papiloma humano (VPH). **Nigam et al** informaron que SMYD3 se une a la transcripción similar a ubiquitina con dominios PHD y dedo anular 1 (UHRF1), que posteriormente se une a los promotores enriquecidos con H3K9me de genes relacionados con el sistema inmunitario. SMYD3 reprime los genes relacionados con el sistema inmunitario a través de H4k20me3. La depleción de Smyd3 induce la infiltración de células T $CD8^+$ y aumenta la sensibilidad a la terapia contra la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). Por lo tanto, la combinación de una reducción de SMYD3 con el bloqueo de puntos de control inmunitario podría superar la resistencia anti-PD-1 en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello negativo al VPH.

Regulación de SMYD3: inhibidores específicos de SMYD3

Hasta la fecha, se han identificado varias estructuras de inhibidores que se ha confirmado que actúan sobre SMYD3, y estos inhibidores son candidatos para la terapia contra el cáncer. Varios grupos de investigación han desarrollado continuamente nuevos inhibidores que actúan sobre SMYD3. **Gradl et al** realizaron un cribado de alto rendimiento basado en un ensayo de desplazamiento térmico (TSA) con 410 000 compuestos e identificaron una serie de inhibidores de SMYD3 basados en benzodiazepinas. Después de la optimización y validación con análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR) y calorimetría de titulación isotérmica (ITC), los investigadores informaron que BAY-6035 exhibió potencia y selectividad nanomolar. Dado que SMYD3 metila y regula varias proteínas no histonas, incluida MAP3K2, investigaron el efecto de BAY-6035 en la metilación de MAP3K2 e informaron que BAY-6035 podría inhibir específicamente la metilación de MAP3K2 a través de SMYD3 con una CI50 < 100 nM.

Parenti et al desarrollaron EM127, que es un compuesto basado en 4-aminopiperidina que lleva un grupo 2-cloroetanoilo como cabeza reactiva. Este compuesto es selectivo para Cys186, que se encuentra en el bolsillo de unión del sustrato/histona de SMYD3, como se confirmó por espectrometría de masas. Funcionalmente, a bajas concentraciones micromolares, EM127 inhibió y atenuó fuertemente la proliferación de células de cáncer de mama MDA-MB-231 y células de cáncer colorrectal HCT116. Desde el punto de vista mecanístico, EM127 redujo considerablemente los niveles de ARNm de CDK2, c-MET, N-cadherina y fibronectina 1 al inhibir SMYD3.

Huang et al identificaron inhibidores irreversibles de SMYD3, que son una nueva clase de compuestos de tetrahidroacridina que funcionan a través de un mecanismo covalente. La optimización de estos inhibidores condujo al descubrimiento de las 4-cloroquinolinas. Entre estos inhibidores, el Compuesto 29 redujo significativamente los niveles de proteína SMYD3 en células HepG2 cultivadas en 3D en comparación con el control DMSO. Otro grupo de investigación empleó el software Schrodinger® para examinar bibliotecas de moléculas pequeñas in silico, con el objetivo de identificar un candidato líder de molécula pequeña para la inhibición de SMYD3. Se evaluaron cinco compuestos que se predijo que tendrían altas afinidades de unión para el bolsillo de unión de SMYD3 en líneas celulares de cáncer de mama. Entre estos inhibidores, el inhibidor-4 induce el arresto del ciclo celular y la apoptosis en células de cáncer de mama. Se utilizó una estrategia de diseño de fármacos basada en la estructura para identificar inhibidores de SMYD3. Por ejemplo, Zhu et al. diseñaron una serie de nuevos espirooxindoles de tetrahidrofuranilo para su uso como inhibidores de SMYD3 sobre la base de su estructura. El análisis bioquímico demostró que el Compuesto 7r exhibió potentes efectos inhibidores sobre SMYD3 y mostró actividad anticancerígena contra el adenocarcinoma de estómago tanto *in vitro* como *in vivo*. Una investigación mecanicista reveló que el Compuesto 7r suprimió la metilación de Akt e indujo niveles letales de autofagia al inhibir la vía Akt-mTOR, regulando así la muerte celular autofágica al dirigirse a SMYD3.

Recientemente, **Kontaki et al** demostraron que dirigirse a SMYD3 con oligonucleótidos antisentido de próxima generación (Smyd3-ASO) modulaba eficazmente los niveles de ARNm de Smyd3 *in vivo*. El tratamiento con Smyd3-ASO suprimió el crecimiento del tumor hepático en un modelo de ratón de carcinoma hepatocelular inducido químicamente e inhibió la tasa de crecimiento, la migración y la capacidad del tumor al bloquear la desdiferenciación celular y la expansión de las células madre del cáncer hepático.

Señales previas a SMYD3

Varios estudios previos han informado sobre factores que regulan SMYD3 en varios tipos de cáncer. **Lin et al** informaron que la expresión de SMDY3 y STAT3 está correlacionada positivamente con la progresión de la leucemia linfocítica crónica. La regulación positiva de SMYD3 promueve la proliferación y suprime la expresión de genes relacionados con la apoptosis. La inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) y los ensayos de promotores han revelado que el transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3) regula directamente la región promotora de SMYD3. Además, se ha demostrado que el inhibidor de STAT3 WP1066 regula negativamente la transcripción de SMYD3 al inhibir la unión de STAT3 al promotor de SMYD3, suprimiendo el crecimiento de células de leucemia linfocítica crónica *in vivo*. De manera similar, SMYD3 está regulado directamente por STAT3 en la leucemia linfocítica crónica. La supresión de STAT3 suprime la proliferación y la invasión celular, mientras que la sobreexpresión de SMYD3 promueve la proliferación y la invasión celular.

Otro estudio reveló que SMYD3 es un mediador entre el eje von Hippel–Lindau/factor inducible por hipoxia α (VHL-HIFα) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el carcinoma de células renales. Liu et al. informaron una alta expresión de SMYD3 en el CCR, con funciones relacionadas con la proliferación celular, la formación de colonias y el crecimiento tumoral *in vivo*. Mecanísticamente, SMYD3 coopera con SP1 para aumentar la expresión de EGFR, activando sus señales descendentes. Además, HIF-2α se une directamente al promotor SMYD3, induciendo la expresión de SMYD3. Por lo tanto, la activación de EGFR mediada por la cascada de señalización VHL/HIF-2α/SMYD3 promueve la progresión del carcinoma de células renales.

Lee et al identificaron el gen lncRNA SPRIGHTLY como regulador de la transcripción del pre-ARNm de SMYD3 en meduloblastomas. SPRIGHTLY se une a la región intrónica del pre-ARNm de SMYD3 e interactúa con la proteína PTPB1 para regular la omisión de exón de SMYD3 para producir una proteína aberrante. La regulación de SMYD3 impulsada por SPRIGHTLY aumenta la expresión de genes de señalización de EGFR en células de meduloblastoma G4.

Otras funciones de SMYD3

SMYD3, un modificador epigenético, desempeña papeles cruciales en el desarrollo y la progresión del cáncer, así como en la regulación de varios procesos biológicos en células normales. En esta sección, presentamos las funciones clave de SMYD3 en células normales. **Codato et al** informaron que la sobreexpresión de SMYD3 en mioblastos promueve la diferenciación muscular y la fusión de mioblastos, mientras que el silenciamiento de SMYD3 o el tratamiento con inhibidores farmacológicos disminuye la diferenciación muscular. El análisis del transcriptoma de los mioblastos murinos a través de la regulación de la expresión de SMYD3 reveló que SMYD3 contribuye a la diferenciación del músculo esquelético al dirigirse al factor crítico de regulación muscular miogenina. Recientemente, **Sajic et al** informaron que SMYD3 regula la proliferación de precursores de adipocitos en los primeros pasos de la diferenciación. Otros investigadores han demostrado que la expresión de SMDY3 se regula a la baja durante la diferenciación osteogénica y condrogénica en MSC de médula ósea humana. **Fittipaldi et al** demostraron las funciones clave de SMYD3 en condiciones fisiológicas durante el desarrollo utilizando células madre embrionarias de ratón (ESC) y pez cebra como sistemas modelo. El agotamiento de SMYD3 promueve la inducción de patrones mesodérmicos durante la diferenciación *in vitro* de ESC. La eliminación de Smyd3 en el pez cebra induce la regulación positiva de los marcadores mesendodérmicos durante la gastrulación del pez cebra, lo que indica que SMYD3 modula los marcadores mesendodérmicos involucrados en el desarrollo y la diferenciación de ESC.

SMYD4, SMYD5 y otros miembros de la familia SMYD

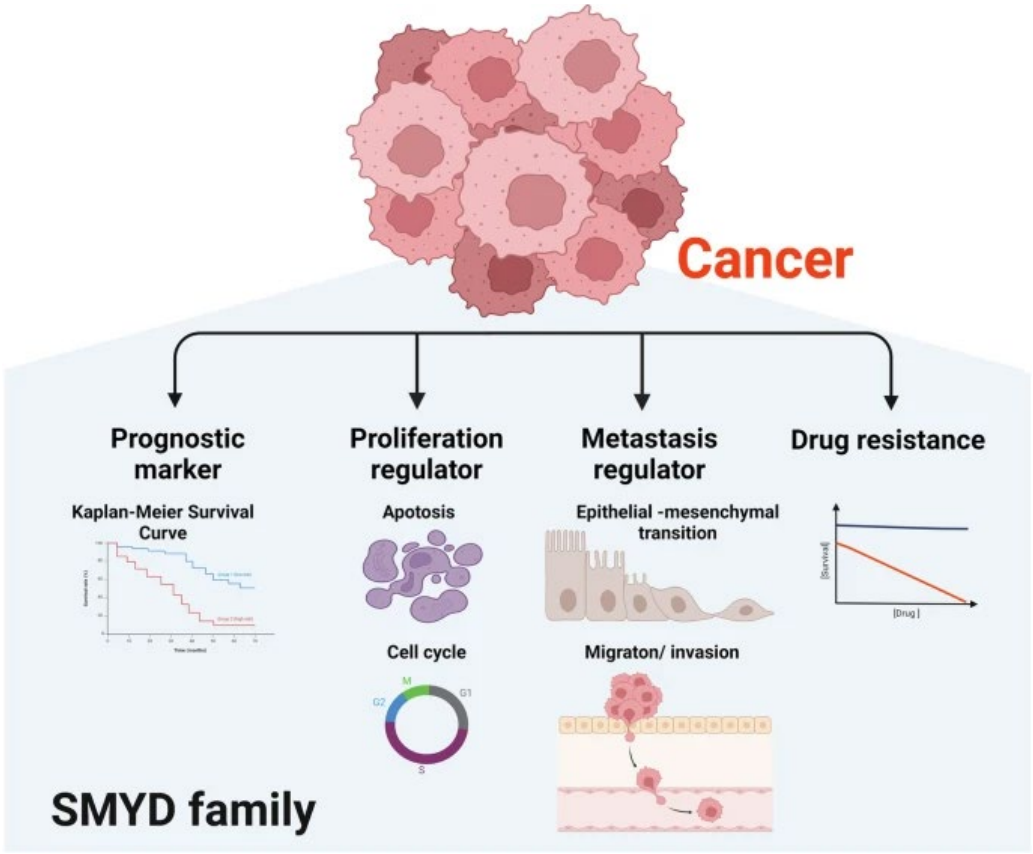
El número de estudios sobre SMYD4 y SMYD5 en el campo del cáncer ha aumentado, aunque relativamente pocos informes han comparado SMYD4 y SMYD5 con SMYD2 y SMYD3. SMYD4 y SMYD5 están involucrados en procesos celulares que son relevantes para el desarrollo y la progresión del cáncer, incluida la regulación genética y la señalización celular.

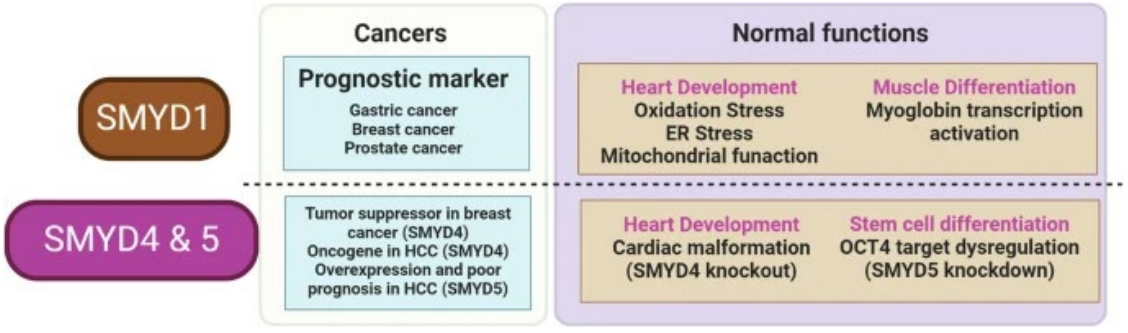
El papel de SMYD4 parece depender del contexto y puede variar entre diferentes tipos de cáncer. En el cáncer de mama, se ha sugerido que SMYD4 actúa como un gen supresor de tumores. **Han et al** demostraron que la alta expresión de miR-1307-3p, que se dirige a SMYD4, se asocia con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama, lo que indica que miR-1307-3p potencialmente juega un papel oncogénico al regular negativamente la expresión de SMYD4. Por el contrario, en el carcinoma hepatocelular, SMYD4 funciona como un oncogén. **Zhou et al** revelaron que SMYD4 está altamente regulado positivamente en el carcinoma hepatocelular y desempeña un papel en la promoción de la proliferación celular y la metástasis. Identificaron la proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5) como una proteína de unión a SMYD4. Mecanísticamente, SMYD4 monometila PRMT5 y mejora la interacción entre PRMT5 y MEP50, promoviendo la desmetilación de H3R2 y H4R3 en el promotor del gen diana PRMT5 y dando como resultado la inducción de la expresión de la proteína de polaridad del segmento despeinado 3 (DVL3) y la inhibición de la expresión de E-cadherina, correpresor transcripcional RB similar a 2 (RBL2) y miR-29b-1-5p. Estos hallazgos resaltan la complejidad del papel de SMYD4 en el cáncer y enfatizan la importancia de considerar sus funciones y mecanismos específicos en el contexto de diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, se necesita más investigación para dilucidar por completo los mecanismos moleculares subyacentes al doble papel de SMYD4 en la progresión del cáncer.

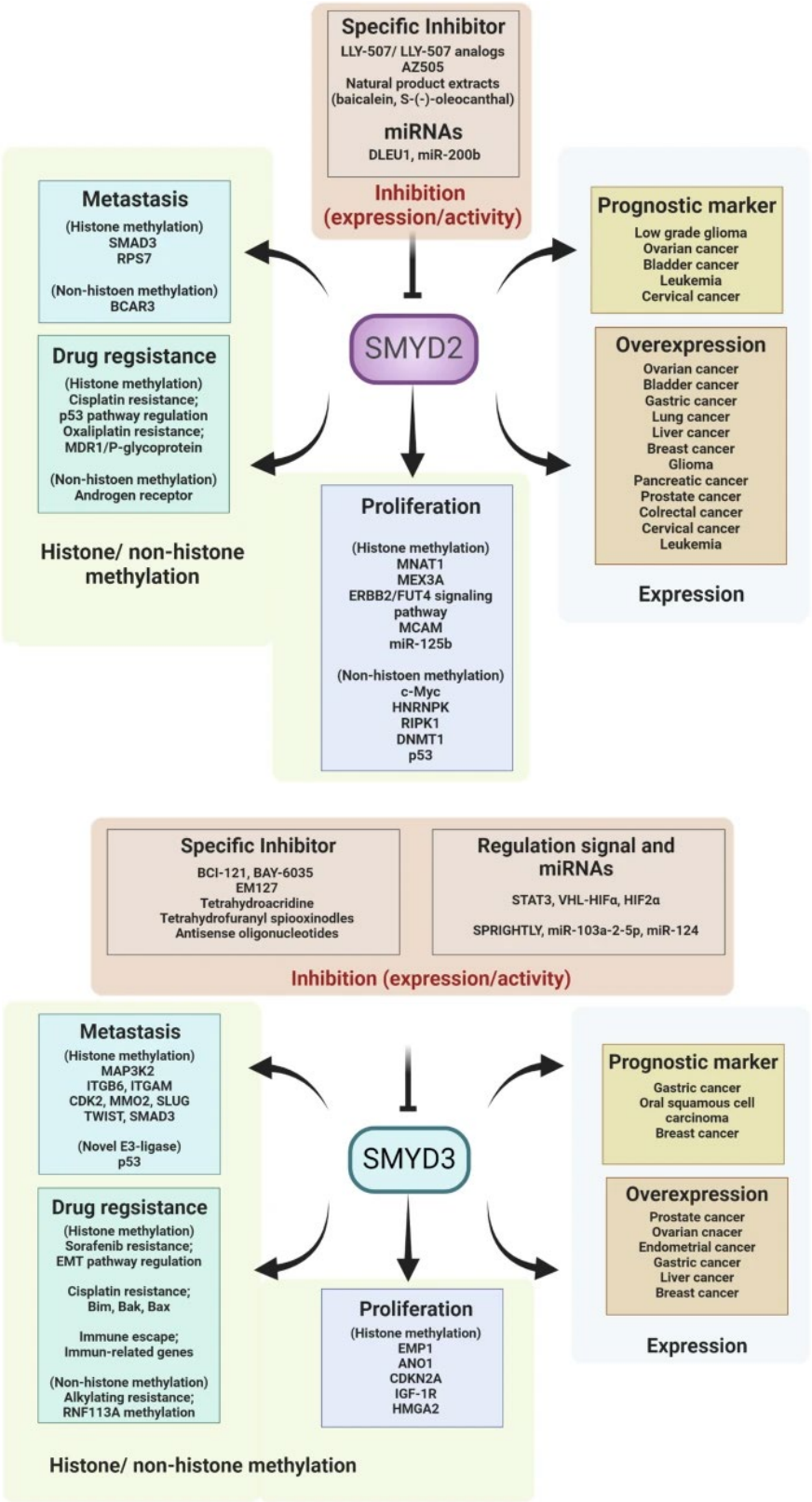
Un estudio reciente de **Chi et al** reveló la importancia clínica de SMYD5 en el carcinoma hepatocelular. Estos hallazgos sugieren que la expresión elevada de SMYD5 está asociada con la progresión del cáncer y peores resultados de supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular. Además, los experimentos funcionales revelaron que la regulación negativa de SMYD5 reduce la proliferación, migración e invasión de células de carcinoma hepatocelular. Curiosamente, el silenciamiento de SMYD5 también aumenta la sensibilidad de las células de carcinoma hepatocelular al paclitaxel, lo que sugiere un papel potencial para SMYD5 en los mecanismos de quimiorresistencia.

En el contexto de la fisiología normal, los estudios han informado que SMYD4 y SMYD5 están asociados con el desarrollo, la pluripotencialidad y la diferenciación. **Xiao et al** informaron altos niveles de expresión de smyd4 en los corazones de pez cebra. Para determinar el papel de smyd4 en el desarrollo del corazón, se generó una línea de pez cebra mutante smyd4 (smyd4L544Efs*1) utilizando

CRISPR/Cas9. Informaron que los mutantes smyd4L544Efs*1 maternos y cigóticos exhibieron malformaciones cardíacas graves, incluidos defectos en el patrón y bucle izquierda-derecha y ventrículos hipoplásicos. Los investigadores identificaron dos variantes genéticas raras de SMDY4 en una cohorte de pacientes con defectos cardíacos congénitos, lo que indica que smyd4 funciona como un regulador epigenético clave al alterar las modificaciones de las histonas durante el desarrollo cardíaco. Se ha estudiado el papel de SMYD5, una histona lisina metiltransferasa, en la pluripotencialidad, y se ha informado que las alteraciones en la expresión génica están asociadas con la diferenciación de células madre. **Kidder et al** informaron que el agotamiento de SMYD5 conduce a una autorrenovación comprometida, incluida la desregulación de la expresión del gen diana OCT4, lo que resulta en una diferenciación alterada. En este estudio, los autores sugirieron que SMYD5 desempeña un papel en la regulación del mantenimiento de las células madre embrionarias al silenciar genes específicos del linaje. Sin embargo, la investigación sobre las funciones y mecanismos de SMYD4 y SMYD5, que han sido relativamente menos estudiados, ayudará a dilucidar fenómenos fisiológicos en el cuerpo humano en el futuro. Se espera que SMYD4 y SMYD5 desempeñen papeles importantes como modificadores clave de histonas que subyacen al desarrollo de varias enfermedades.







Han, TS., Kim, DS., Son, MY. et al. SMYD family in cancer: epigenetic regulation and molecular mechanisms of cancer proliferation, metastasis, and drug resistance. Exp Mol Med 56, 2325–2336 (2024). https://doi.org/10.1038/s12276-024-01326-8

Un microARN es el gen efector de un *locus* evolutivo clásico

Los patrones de coloración de las alas han sido ampliamente estudiados. Se ha estudiado en mariposas y polillas, y la corteza génica suele ser un objetivo recurrente de selección. Sin embargo, los estudios moleculares que alteran la corteza han tenido resultados inconsistentes. **Tian et al** utilizaron CRISPR para identificar mir-193, un microARN (miARN) cercano a corteza, como probable responsable de los efectos de este *locus* sobre la pigmentación. El miRNA deriva de un ARN largo no codificante llamado ivory y afecta el desarrollo de las alas además de la pigmentación. A través de análisis moleculares cuidadosos, este estudio revela el mecanismo subyacente al papel de este *locus* clásico en pigmentación.

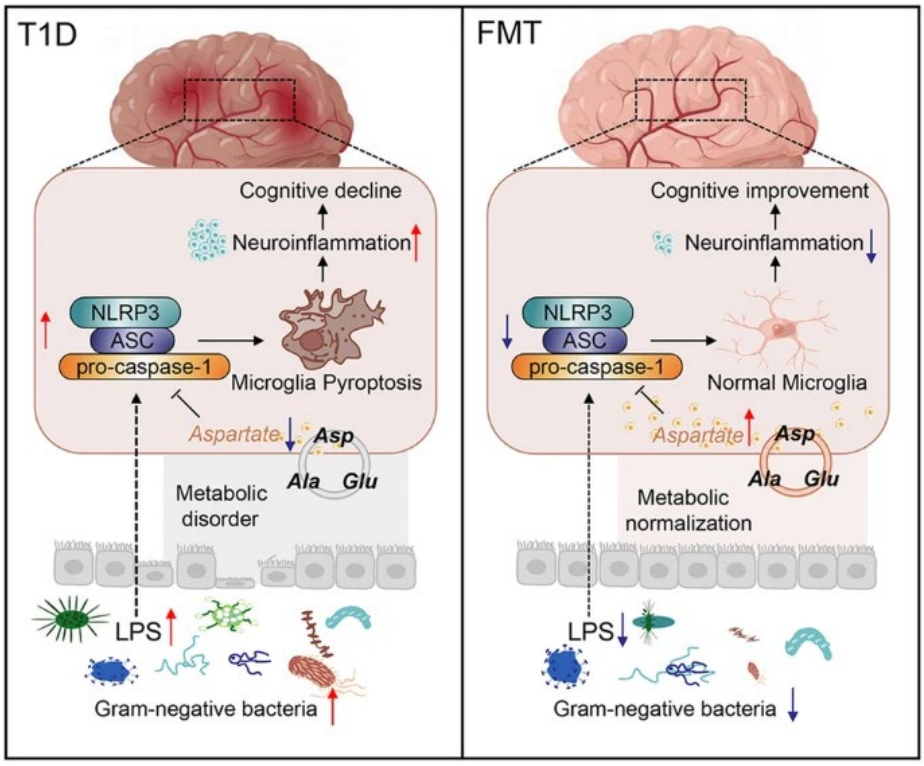
En los lepidópteros (mariposas y polillas), la región genómica alrededor de la corteza genética es un *locus* de "punto caliente", implicado repetidamente en la generación de polimorfismos intraespecíficos del color de las alas melánicas a lo largo de 100 millones de años de evolución. Sin embargo, la identidad del gen efector que regula el color del ala melánica dentro de este *locus* sigue siendo desconocido. Shen Tian y colegas demostraron que ninguno de los cuatro genes candidatos codificadores de proteínas dentro de este *locus*, incluido el de la corteza, actúa como efector principal. En cambio, un microARN (miARN), mir-193, actúa como el efector principal en tres linajes de mariposas profundamente divergentes y su función se conserva en Drosophila. En los lepidópteros, el mir-193 se deriva de un ARN primario no codificante gigantesco y largo, llamado ivory, y funciona reprimiendo directamente múltiples genes de pigmentación. Un miRNA puede impulsar instancias repetidas de evolución adaptativa en animales.

Shen Tian et al. A microRNA is the effector gene of a classic evolutionary hotspot locus. Science, 5 Dec 2024, Vol 386, Issue 6726, pp. 1135-1141. DOI: 10.1126/science.adp7899

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

El trasplante de microbiota fecal de ratones jóvenes sanos alivia los defectos cognitivos en ratones diabéticos en etapa avanzada al reducir los trastornos metabólicos y la neuroinflamación

El trasplante de microbiota fecal (FMT) se está convirtiendo en un área de interés prometedora para el tratamiento de enfermedades refractarias. **Xian-xi Ye, Qiao-ying Jiang, Meng-jun Wu, Qing-huai Ye y Hong Zheng** investigaron los efectos del FMT en los defectos cognitivos asociados a la diabetes en ratones, así como los mecanismos subyacentes. La microbiota fecal se preparó a partir de ratones sanos de 8 semanas de edad. Los ratones diabéticos tipo 1 en etapa avanzada (DT1) con un historial de 30 semanas de diabetes inducida por estreptozotocina fueron tratados con antibióticos durante 7 días y luego fueron trasplantados con suspensión bacteriana (100 µL, i.g.) una vez al día durante 14 días. Descubrieron que el FMT de ratones jóvenes sanos alivió significativamente los defectos cognitivos de los ratones con DT1 en etapa avanzada evaluados en la prueba del laberinto acuático de Morris. Revelaron que el FMT redujo significativamente la abundancia relativa de bacterias Gram-negativas en la microbiota intestinal y mejoró la integridad de la barrera intestinal, mitigando la translocación de LPS al torrente sanguíneo y la activación del inflamasoma NLRP3 en el hipocampo, reduciendo así la pérdida neuronal inducida por DT1 y la proliferación astrocítica. El FMT también reformó los fenotipos metabólicos en el hipocampo de ratones con DT1, especialmente para el metabolismo de la alanina, el aspartato y el glutamato. Además, demostraron que la aplicación de aspartato (0.1 mM) inhibió significativamente la activación del inflamasoma NLRP3 y la producción de IL-1β en células BV2 en condiciones de HG/LPS. El FMT puede aliviar eficazmente el deterioro cognitivo asociado a la diabetes tipo 1 mediante la reducción de los trastornos metabólicos intestinales y cerebrales y la neuroinflamación, lo que proporciona un posible enfoque terapéutico para los trastornos cerebrales relacionados con la diabetes en la clínica.



Ye, Xx., Jiang, Qy., Wu, Mj. et al. Transplant of fecal microbiota from healthy young mice relieves cognitive defects in late-stage diabetic mice by reducing metabolic disorders and neuroinflammation. Acta Pharmacol Sin 45, 2513–2526 (2024). https://doi.org/10.1038/s41401-024-01340-6

La riqueza de cepas de microbiota intestinal es específica de especie y afecta el injerto

A pesar del papel fundamental de la variación de cepas bacterianas en la función de la microbiota intestinal, el número de cepas únicas de una especie que pueden colonizar de forma estable el intestino humano todavía se desconoce para casi todas las especies. **Alice Chen-Liaw, Varun Aggarwala, Ilaria Mogno, Craig Haifer, Zhihua Li, Joseph Eggers, Drew Helmus y colegas** determinaron la riqueza de cepas (SR) de especies intestinales comunes utilizando miles de aislados bacterianos secuenciados con metagenomas pareados. Demostraron que la SR varía entre especies, es transferible por trasplante de microbiota fecal y es excepcionalmente baja en el intestino en comparación con los entornos del suelo y del lago. La administración terapéutica activa de cantidades suprafisiológicas de cepas por especie aumenta la SR del receptor, que luego converge de nuevo al promedio de la población después de que se interrumpe la dosificación. La estratificación de los resultados del injerto por SR alta o baja muestra que la SR predice la adición o el reemplazo microbiano en los trasplantes fecales. En conjunto, estos resultados indican que las propiedades del ecosistema intestinal gobiernan la cantidad de cepas de cada especie que colonizan el intestino y, por lo tanto, influyen en la adición y el reemplazo de cepas en el trasplante de microbiota fecal y en productos bioterapéuticos vivos definidos.

Chen-Liaw, A., Aggarwala, V., Mogno, I. et al. Gut microbiota strain richness is species specific and affects engraftment. Nature (2024). https://doi.org/10.1038/s41586-024-08242-x

Miscelánea Médica

Resultados genéticos inusuales en pruebas prenatales pueden indicar cáncer en la madre

El embarazo viene acompañado de una serie de exámenes para controlar tanto la salud del feto como las complicaciones maternas, como la diabetes gestacional. Pero una prueba prenatal de rutina para detectar anomalías cromosómicas en el bebé en desarrollo también puede, en casos raros, detectar una sorprendente variedad de cánceres maternos preexistentes, según un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine*.

Aunque el cáncer es poco común en las embarazadas, que suelen ser jóvenes, la nueva investigación se centró en aquellas que habían obtenido un resultado inusual en un tipo específico de prueba fetal. Resultó que casi la mitad de ese grupo tenía cáncer. Neeta Vora, especialista en medicina materno-fetal y genetista clínica de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, que no participó en el estudio, espera que este descubrimiento aumente la concienciación entre los obstetras que prescriben esta prueba de detección a diario y que tal vez no se den cuenta de la gravedad potencial de ciertos resultados para sus pacientes.

Con el avance de la tecnología, la detección de anomalías fetales ha avanzado a pasos agigantados, y la prueba detrás del nuevo estudio se generalizó hace unos 10 años. El procedimiento, llamado análisis de secuencia de ADN libre de células o simplemente prueba prenatal no invasiva (NIPT), implica tomar una muestra de sangre materna al menos 10 semanas después del embarazo. Luego se aísla de la muestra el ADN que flota libremente (cualquiera que no esté contenido dentro de una célula) y se secuencia. Parte de este ADN proviene de la placenta y refleja el del feto; la mayor parte proviene de las propias células de los padres. Por lo general, los resultados son normales, lo que indica que el feto no tiene ciertos trastornos cromosómicos como el síndrome de Down, o anormales, lo que indica que probablemente los tenga. Pero en una pequeña cantidad de casos, aproximadamente uno de cada 8000, hay un tercer resultado: un hallazgo que no se puede descifrar, incluso después de repetir las pruebas. Sin embargo, había pistas sobre lo que podría estar sucediendo. En 2013, Vora y sus colegas describieron a una mujer con un cáncer neuroendocrino avanzado que había tenido un resultado anormal en la prueba NIPT incluso sin ningún problema de salud fetal detectable. Después de que la mujer diera a luz a un niño sano, sus síntomas llevaron a un diagnóstico de cáncer, y los médicos teorizaron que el NIPT había sido el canario en la mina de carbón: sus tumores estaban arrojando ADN anormal al torrente sanguíneo, lo que distorsionaba los resultados de la prueba prenatal. Desde entonces, grupos en los Países Bajos y Bélgica han revisado minuciosamente los registros médicos para examinar los resultados de pacientes embarazadas con este tipo de resultados anormales. Han documentado más de dos docenas de casos en los que resultó que tenían cáncer.

Hace cinco años, Bianchi y sus colegas lanzaron un estudio, llamado Detección incidental de neoplasia materna mediante análisis no invasivo de ADN libre de células, o IDENTIFY, para aprender más sobre la frecuencia del cáncer entre aquellas con resultados de NIPT no interpretables, y si ciertos resultados tenían más probabilidades de estar asociados con cánceres maternos, frente a alguna otra preocupación. Había escepticismo entre los científicos de que encontrarían mucho en estas participantes embarazadas relativamente jóvenes y aparentemente sanas. Pero el 24 de diciembre de 2019, la primera mujer que se inscribió en IDENTIFY se enteró de que probablemente tenía linfoma, un diagnóstico que luego se confirmó. Hoy, ella y sus colegas informan los hallazgos de las participantes con resultados sospechosos de NIPT pero fetos aparentemente sanos. Todos los voluntarios viajaron a los Institutos Nacionales de Salud en Bethesda, Maryland, para una serie de pruebas de diagnóstico, incluida una resonancia magnética de cuerpo entero, que es segura durante el embarazo. En el grupo de 107, 52 resultaron tener cáncer. De ellas, 31 tenían linfoma, lo que los investigadores dicen que no es sorprendente ya que el cáncer de la sangre es más común en este grupo de edad que muchos otros tipos, aunque sigue siendo raro, y puede ser más propenso a liberar ADN en el torrente sanguíneo debido a su ubicación.

Pero Bianchi y sus colegas se sorprendieron por la frecuencia y amplitud de otros tipos de tumores que encontraron. Hubo nueve casos de cáncer colorrectal y cuatro de cáncer de mama. Una mujer con sarcoma de Ewing tenía un tumor no diagnosticado previamente "del tamaño de un pomelo", dice

Bianchi. Otras dos tenían un cáncer raro de las vías biliares llamado colangiocarcinoma. Entre los diversos tumores sólidos, 13 casos estaban en etapa 4, habiéndose extendido a otros órganos y tejidos.

Los hallazgos fueron especialmente sorprendentes porque los participantes no percibían que tenían síntomas de cáncer cuando se inscribieron. Resultó que varios pacientes tenían varios signos, incluido sangrado rectal y pérdida de peso. Entre las 52 personas con cáncer, 29 eran realmente asintomáticas, informan hoy los investigadores en *The New England Journal of Medicine*.

"Los resultados son comparables a los nuestros", dice Merryn Macville, genetista de laboratorio clínico del Centro Médico de la Universidad de Maastricht que realizó un estudio similar. En 2022, en el *Journal of Clinical Oncology*, él, su becaria Catharina Heesterbeek y sus colegas describieron 48 casos de resultados sospechosos en las pruebas NIPT, que representaban el 0.03% de las embarazadas en los Países Bajos que se habían sometido a pruebas NIPT por anomalías cromosómicas fetales. Dieciséis de ellas resultaron tener cáncer. Los Países Bajos ahora ofrecen asesoramiento genético y pruebas de seguimiento, incluidas resonancias magnéticas de cuerpo entero, a todos aquellos que reciben dichos resultados de pruebas. En Estados Unidos, "no es una atención clínica estándar", dice Macville, y "debería haber alguna acción" para cambiar eso.

Al igual que el estudio holandés, IDENTIFY detectó algunos tipos específicos de anomalías del ADN, incluidas las ganancias y pérdidas de múltiples cromosomas, que eran mucho más probables de ver en las personas con cáncer, mientras que otros patrones se asociaron con resultados menos preocupantes, como los fibromas uterinos. Y luego hubo casos que siguieron siendo misteriosos: en 10 personas, el equipo de Bianchi no pudo encontrar una razón materna o fetal para los resultados anormales de la prueba. Las futuras mamás como esta merecen un escrutinio adicional porque no está claro si tienen un cáncer indetectable o están sanas, dice Macville, quien también se ha encontrado con ellas.

IDENTIFY continúa inscribiendo participantes, y ahora tiene casi 200. Entre los 52 diagnosticadas con cáncer hasta ahora, todas menos una se sometieron a una biopsia y tratamiento. Siete han muerto de su enfermedad, que incluía cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón y cáncer de páncreas. Treinta y cuatro de las 51 están en remisión, y algunas con linfoma necesitaron menos ciclos de quimioterapia porque su enfermedad se detectó a tiempo.

Queda por ver si los nuevos hallazgos cambiarán el tratamiento médico de los embarazos en los EE. UU. o en otros lugares. Los investigadores detrás del estudio sugieren que cualquier persona que obtenga este tipo de resultado considere seriamente la posibilidad de realizar más pruebas, incluida una resonancia magnética de cuerpo entero para buscar tumores. Vora señala que nunca ha solicitado una exploración de este tipo y no sabe si el seguro la pagaría.

Amy E. Turriff y colegas realizaron el estudio de secuenciación prenatal de cfDNA y detección incidental de cáncer materno, publicado el 4 de diciembre de 2024 en *N Engl J Med* 2024;391:2123-2132 (DOI: 10.1056/NEJMoa2401029). El análisis de la secuencia de ADN libre de células (cfDNA) para detectar la aneuploidía fetal puede detectar incidentalmente el cáncer materno. Se necesitan datos adicionales para identificar patrones de secuenciación de ADN y otros biomarcadores que puedan identificar a las personas embarazadas con mayor probabilidad de tener cáncer y para determinar el mejor enfoque para el seguimiento. En este estudio en curso, los autores realizaron pruebas de detección de cáncer en personas embarazadas o en posparto que no percibieron signos o síntomas de cáncer, pero recibieron resultados clínicos inusuales de secuenciación de cfDNA o resultados que no se podían informar (es decir, no se pudo evaluar el estado de aneuploidía fetal) de uno de 12 laboratorios comerciales diferentes en América del Norte. Utilizaron un protocolo uniforme de detección del cáncer que incluía imágenes por resonancia magnética (IRM) de cuerpo entero, pruebas de laboratorio y secuenciación estandarizada de cfDNA para fines de investigación con el uso de una plataforma de todo el genoma. El resultado primario fue la presencia de cáncer en los participantes después de la evaluación inicial de detección del cáncer. El cáncer estaba presente en 52 de los 107 participantes en la cohorte inicial (48.6%). La sensibilidad y especificidad de la IRM de cuerpo entero para detectar cáncer oculto fueron del 98.0% y 88.5%, respectivamente. La secuenciación de

investigación mostró que 49 participantes tenían una combinación de ganancias y pérdidas de número de copias en múltiples cromosomas (≥3); el cáncer estaba presente en 47 de los participantes (95.9%) con este patrón de secuenciación. Se encontraron patrones de secuenciación de cfDNA en los que solo hubo ganancias cromosómicas (múltiples trisomías) o solo pérdidas cromosómicas (una o más monosomías) en participantes con afecciones no malignas, como fibromas. En este estudio, el 48.6% de los participantes que recibieron resultados de secuenciación de cfDNA clínicos inusuales o no declarables tenían un cáncer oculto (Financiado por los Programas de Investigación Intramural de los NIH; número de ClinicalTrials.gov, NCT04049604).

Jennifer Couzin-Frankel. Science, 4 Dec 2024. doi: 10.1126/science.zn8sqgf

Amy E. Turriff et al. Prenatal cfDNA Sequencing and Incidental Detection of Maternal Cancer. N Engl J Med 2024;391:2123-2132. DOI: 10.1056/NEJMoa2401029

Terapia basada en CRISPR para el angioedema hereditario

El angioedema hereditario es una enfermedad genética rara que se caracteriza por ataques de hinchazón graves e impredecibles. NTLA-2002 es una terapia de edición genética *in vivo* que se basa en repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR)–proteína 9 asociada a CRISPR. NTLA-2002 se dirige al gen que codifica la calicreína B1 (KLKB1). Una dosis única de NTLA-2002 puede proporcionar un control de por vida de los ataques de angioedema.

Danny M. Cohn, Padmalal Gurugama, Constance H. Katelaris, David Launay, Laurence Bouillet, Remy S. Petersen y Hilary J. Longhurst asignaron aleatoriamente a adultos con angioedema hereditario en una proporción de 2:2:1 para recibir NTLA-2002 en una dosis única de 25 mg o 50 mg o placebo. El criterio de valoración principal fue el número de ataques de angioedema por mes (la tasa de ataque mensual) desde la semana 1 hasta la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluyeron seguridad, farmacocinética y farmacodinamia (es decir, el cambio desde el inicio en el nivel de proteína de calicreína plasmática total); los criterios de valoración exploratorios incluyeron resultados informados por el paciente.

De los 27 pacientes que se sometieron a aleatorización, 10 recibieron 25 mg de NTLA-2002, 11 recibieron 50 mg y 6 recibieron placebo. Desde la semana 1 hasta la semana 16, la tasa de ataque mensual media estimada fue de 0.70 con 25 mg de NTLA-2002, 0.65 con 50 mg y 2.82 con placebo. La diferencia en la tasa media estimada de ataques con NTLA-2002 en comparación con placebo fue de -75% con 25 mg y -77% con 50 mg. Entre los pacientes que recibieron NTLA-2002, 4 de los 10 pacientes que recibieron 25 mg (40%) y 8 de los 11 que recibieron 50 mg (73%) estuvieron libres de ataques sin tratamiento adicional durante el período de la semana 1 a la semana 16. Los eventos adversos más comunes entre los pacientes que recibieron NTLA-2002 fueron dolor de cabeza, fatiga y nasofaringitis. El cambio porcentual medio en los niveles plasmáticos totales de proteína calicreína desde el inicio hasta la semana 16 fue de -55% con 25 mg y -86% con 50 mg; los niveles se mantuvieron sin cambios con placebo.

La administración de NTLA-2002 en una dosis única de 25 mg o 50 mg redujo los ataques de angioedema y provocó una reducción sólida y sostenida de los niveles plasmáticos totales de calicreína en pacientes con angioedema hereditario. Estos resultados respaldan la continuación de la investigación en un ensayo de fase 3 más amplio. (Financiado por Intellia Therapeutics; número de ClinicalTrials.gov, NCT05120830; número de EudraCT, 2021-001693-33).

Danny M. Cohn et al. CRISPR-Based Therapy for Hereditary Angioedema. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2405734.

La cicatrización imperfecta de heridas prepara el terreno para las enfermedades crónicas

En ocasiones, se ha dicho que el cáncer es la herida que nunca sana. **Paul Martin, Carlos Pardo-Pastor, R. Gisli Jenkins y Jody Rosenblatt** analizaron cómo las respuestas degenerativas de la cicatrización de heridas pueden desencadenar procesos patológicos a medida que envejecemos y acumulamos daños causados por mutaciones y daños tisulares. Cuando el proceso de reparación de heridas sale mal, las consecuencias pueden incluir inflamación, fibrosis y, de hecho, cáncer.

La revolución en la secuenciación trajo consigo un conocimiento rápido y significativo de la biología y la enfermedad humanas. Sin embargo, la expectativa de que la identificación de mutaciones específicas de la enfermedad llevaría a nuevas terapias ha tenido un éxito limitado. Por lo tanto, no se debe olvidar la contribución ambiental a la enfermedad. La cicatrización de heridas no resuelta se ha propuesto como un factor crítico en el cáncer, y su popularidad ha ido disminuyendo y aumentando durante casi dos siglos. Sin embargo, el cáncer no es la única enfermedad relacionada con la cicatrización inadecuada de las heridas: los desencadenantes ambientales, como los virus, los contaminantes y los traumatismos físicos, pueden crear micro o macroheridas que también promueven enfermedades fibroinflamatorias progresivas crónicas, incluidas la fibrosis de órganos y la enfermedad cardíaca. Cabe destacar que la combinación de cáncer y fibrosis es responsable de la mayoría de las muertes en todo el mundo. Además, el envejecimiento, el estrés, el metabolismo alterado y el daño celular intrínseco a medida que las células se replican solo suman más insultos a las lesiones que acumulamos con el tiempo.

Ahora, equipados con más datos de la era genómica, ha quedado claro que los procesos de cicatrización de heridas afectan a una amplia variedad de enfermedades. La transcriptómica ha identificado muchas firmas moleculares comunes de la cicatrización de heridas reguladas positivamente en el cáncer, las enfermedades inflamatorias y la fibrosis. Quizás lo más notable es que los estudios genéticos recientes han enfatizado que las mutaciones por sí solas no son suficientes para causar cáncer y otras enfermedades. En cambio, parches de células mutantes pueden permanecer latentes hasta que un desencadenante despierte sus comportamientos oncogénicos. Alternativamente, la inflamación subyacente podría preparar el escenario para que una célula mutante prospere. Además, el daño ambiental tiene un papel aún más destacado que la genética tanto en las enfermedades inflamatorias como en la fibrosis.

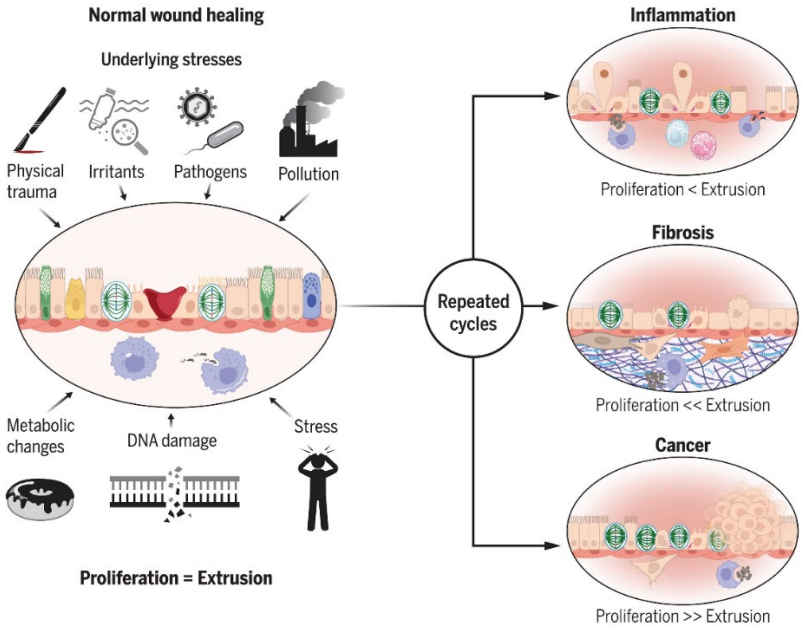
Dada la reciente comprensión de los papeles clave que desempeñan los factores ambientales en muchas enfermedades relacionadas con la edad, los autores proponen que la cicatrización imperfecta de las heridas desempeña un papel vital en el desencadenamiento de una amplia variedad de enfermedades. Debido a que la cicatrización de heridas en su mejor momento siempre es ligeramente

imperfecta en los humanos, a medida que nuestros cuerpos acumulan más daño genético y celular con el tiempo, la respuesta a las heridas de la que dependemos para mantenernos saludables puede degenerar lentamente. Los resultados pueden diferir según la naturaleza y la frecuencia del daño subyacente o las mutaciones que se acumulan. Las enfermedades inflamatorias pueden surgir de un daño continuo, ya sea del entorno externo o de la mecánica interna, especialmente en aquellas relacionadas con el estiramiento cíclico y las fuerzas mecánicas. En la fibrosis, una respuesta inflamatoria hiperactiva puede fortalecer de manera inapropiada el tejido dañado con estroma y matriz, a expensas de los epitelios funcionales. El cáncer, por el contrario, puede alterar numerosos pasos en la vía de respuesta de curación de heridas, al acumular demasiadas células indiferenciadas, reclutar vasos sanguíneos e iniciar la invasión de células transformadas, en lugar de eliminarlas por extrusión.

La naturaleza aleatoria y descontrolada que las heridas y el daño ambiental tienen en nuestra salud puede parecer desalentadora y abrumadora. Sin embargo, al considerar la respuesta natural de nuestro cuerpo al daño, podemos obtener mejores conocimientos sobre la causalidad. En la actualidad, las enfermedades crónicas progresivas se consideran una constelación de síntomas y, por lo tanto, nuestros enfoques para su tratamiento a menudo se relegan al manejo de los síntomas. Al reconocer los pasos cronológicos en la curación de heridas en este contexto, podemos estar en mejores condiciones para impedir los puntos críticos que actúan para desencadenar la enfermedad, lo que nos ayudará a avanzar hacia la prevención en lugar de la mitigación de la enfermedad.

Como parte de esta prevención, debemos volver a centrar nuestra atención en las causas fundamentales de las heridas continuas, como detener la producción y la exposición a factores ambientales, como el tabaquismo, el alcohol, la contaminación y los microplásticos, y tratar los problemas metabólicos, como la obesidad. Además, buscar formas de reforzar nuestra inmunidad innata para prevenir infecciones graves será clave para prevenir el daño epitelial y de otros órganos que desencadena la remodelación degradativa. Los nuevos conocimientos de que las señales de curación de heridas pueden ser vitales para desencadenar la aparición de la enfermedad pueden ofrecer nuevos objetivos para la prevención de enfermedades.

Aunque la edad del genoma nos ha dado mucha información sobre cómo fallan nuestros órganos cuando se enferman, también sugiere que las enfermedades no surgen solo de mutaciones, sino que se desarrollan a medida que envejecemos. La cicatrización de heridas puede actuar como desencadenante de enfermedades. La cicatrización de heridas funciona bien cuando somos más jóvenes, reparando el daño causado por accidentes, agresiones ambientales y batallas con patógenos. Sin embargo, con la edad y la acumulación de mutaciones y daño tisular, el proceso de reparación puede degenerar, lo que conduce a inflamación, fibrosis y señalización neoplásica.



Paul Martin et al. Imperfect wound healing sets the stage for chronic diseases. Science, 6 Dec 2024, Vol 386, Issue 6726. DOI: 10.1126/science.adp2974.

Programación de células T sensibles a los tejidos que suministran terapias al cerebro

Las células modificadas fuera del cuerpo y luego reintroducidas ofrecen una ventaja sobre la mayoría de las terapias de moléculas pequeñas, ya que las células pueden diseñarse para reconocer moléculas objetivo en tejidos específicos y luego actuar localmente. Dos estudios demuestran ahora avances en la ingeniería celular para el tratamiento de enfermedades humanas. **Reddy et al** diseñaron células T humanas para crear un receptor sintético que reconociera células T hiperactivas como las que causan enfermedades autoinmunes y rechazo de órganos. Las células modificadas más eficaces probadas fueron aquellas en las que el receptor sintético inició un programa que provocó la producción tanto de una citocina antiinflamatoria como de un receptor que actuó como sumidero para una citocina proinflamatoria producida localmente. En modelos de ratón, dichas células podrían diseñarse con programas lógicos que protejan los tejidos deseados sin inmunosupresión sistémica perjudicial. **Simic et al** modificaron células T para producir un receptor sintético que reconociera un antígeno localizado en la matriz extracelular del cerebro. El receptor sintético activó un circuito que estimulaba la producción de receptores de antígenos quiméricos que atacaban y mataban a las células cancerosas en el cerebro, pero no a las implantadas en otras partes del ratón. Un modelo de ratón de enfermedad cerebral neuroinflamatoria podría ser tratado con células diseñadas para producir localmente una citocina antiinflamatoria.

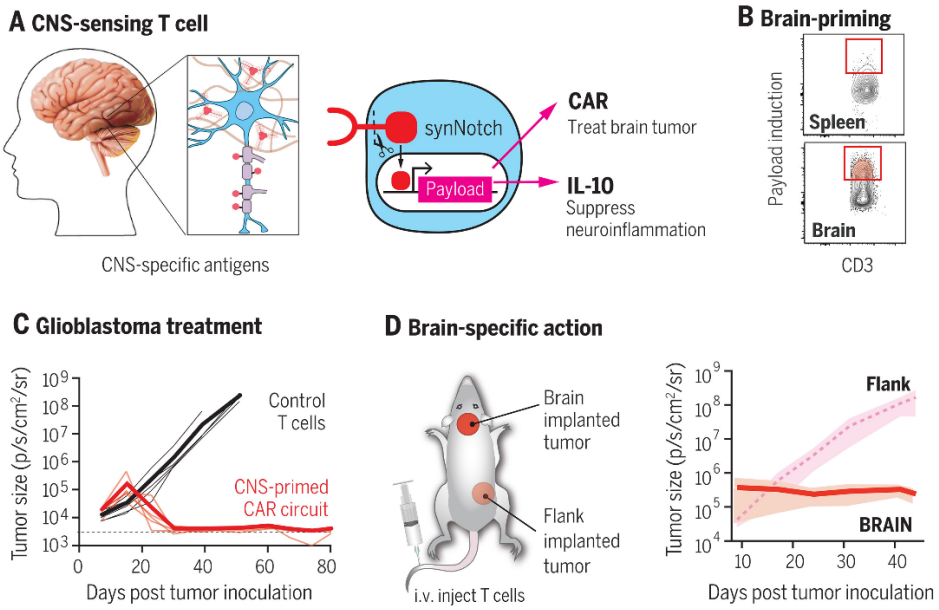
El tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC), como tumores cerebrales, neuroinflamación y neurodegeneración, sigue siendo un desafío porque es difícil administrar terapias moleculares de manera efectiva al cerebro. Además, es difícil restringir la acción de estas terapias al cerebro para evitar toxicidades periféricas o sistémicas.

Las células inmunes han evolucionado para infiltrarse en diversos tejidos, integrar información sobre su entorno y remodelar los ecosistemas tisulares. Las células T, por ejemplo, pueden cruzar la barrera hematoencefálica en condiciones saludables y patógenas. Estas propiedades las convierten en vehículos de administración ideales para el SNC. En principio, si programamos las células para que entreguen de manera selectiva y autónoma cargas terapéuticas al cerebro, entonces podríamos reducir la toxicidad sistémica fuera del objetivo y aumentar la eficacia. **Milos S. Simic y colegas** plantearon la hipótesis de que podría ser posible diseñar células inmunes para que actúen solo de una manera específica para cada tejido. Una forma de aprovechar las células T para que entreguen cargas útiles de manera selectiva al cerebro sería diseñarlas para que reconozcan antígenos específicos del SNC normales (no patológicos) y utilizar esta señal anatómica para inducir localmente la producción de un agente terapéutico. Este sistema de administración específico del SNC basado en células podría servir como una plataforma general para tratar diversas enfermedades del SNC.

Los autores crearon un conjunto de células T con detección cerebral programadas para entregar localmente cargas útiles terapéuticas personalizadas para el cáncer o la neuroinflamación. Primero, identificaron un conjunto de ligandos extracelulares específicos del SNC utilizando datos de expresión disponibles públicamente para establecer posibles marcadores "GPS" cerebrales. Identificaron proteínas como el brevicano (BCAN), que son componentes de la matriz extracelular altamente única del cerebro y podrían explotarse para el reconocimiento específico de tejidos. Analizaron los anticuerpos contra estos antígenos específicos del SNC y los utilizaron para construir receptores Notch sintéticos activados por el SNC (synNotch), receptores diseñados que detectan un antígeno extracelular y responden induciendo una respuesta transcripcional.

Para demostrar el potencial terapéutico de este enfoque, utilizaron esta plataforma para inducir localmente un conjunto de cargas útiles codificadas genéticamente dirigidas a diferentes enfermedades del SNC. Las células T sensibles al cerebro que indujeron la expresión de CAR pudieron tratar cánceres cerebrales primarios y secundarios, incluidos modelos de glioblastoma y metástasis de cáncer de mama en ratones, sin un ataque fuera del objetivo de tejidos fuera del cerebro. Por el contrario, la expresión inducida por el SNC de la citocina inmunosupresora interleucina-10 (IL-10) mejoró la neuroinflamación en la encefalomielitis autoinmune experimental, un modelo de ratón de esclerosis múltiple.

Esta estrategia de inducción celular dirigida a tejidos proporciona dos niveles de especificidad. En primer lugar, la célula muestra una especificidad restringida anatómicamente, ya que las células solo se inducen en el SNC, y en segundo lugar, la carga útil (p. ej., CAR, citocina, anticuerpo) tiene su propia especificidad de orientación molecular intrínseca. Esta estrategia de orientación multiescala anidada imita los principios de la especificidad biológica natural, evitando posibles reacciones cruzadas sistémicas no deseadas de la carga útil molecular mientras enfoca sus acciones de manera más efectiva en el tejido objetivo. Estos resultados sugieren que las células sensoras cerebrales podrían usarse como una plataforma general para tratar un conjunto más amplio de enfermedades del SNC, incluidos los tumores cerebrales, las metástasis cerebrales, la neuroinflamación y la neurodegeneración.



Milos S. Simic et al. Programming tissue-sensing T cells that deliver therapies to the brain. Science, 6 Dec 2024, Vol 386, Issue 6726. DOI: 10.1126/science.adl4237

euroespes health

Aging

Nadie se pone de acuerdo sobre el envejecimiento

¿Qué es el envejecimiento? Los investigadores no se ponen de acuerdo. Los investigadores que estudian el envejecimiento no se ponen de acuerdo en casi nada, incluso en qué es el envejecimiento, si es una enfermedad y cuándo comienza. Una encuesta a unos 100 científicos que trabajan en este campo descubrió que la mayoría tiene claro qué es el envejecimiento, pero sus perspectivas no coinciden con las de los demás. Un tercio de los encuestados lo consideraba una pérdida de función a lo largo del tiempo, mientras que otros veían el envejecimiento como una acumulación gradual de cambios nocivos o simplemente como un aumento de las probabilidades de morir.

Un objetivo clave de la investigación sobre el envejecimiento es ayudar a las personas a vivir vidas más largas y saludables. Pero las causas exactas del envejecimiento, así como los enfoques efectivos para frenarlo o revertirlo, siguen siendo difíciles de alcanzar. Para que el campo aborde estos desafíos, los investigadores deben hablar un idioma común, dice Alan Cohen, que estudia el envejecimiento en la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York. "No tiene que haber un consenso perfecto, pero tenemos que aclarar bastante las cosas", dice.

Vadim Gladyshev, otro investigador en el campo que trabaja en la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts, y sus colegas están de acuerdo. Decidieron encuestar a los participantes en una conferencia internacional sobre el envejecimiento en Newry, Maine, en 2022, para comprender mejor las opiniones de quienes investigan el tema. Entre los encuestados había investigadores en el inicio de su carrera, científicos establecidos y profesionales de la industria.

La mayoría de los investigadores tienen claro qué es el envejecimiento, pero sus perspectivas no coinciden con las de los demás, dice Gladyshev. “La gente bromea en el campo diciendo que hay más teorías que personas”. A pesar de esto, Gladyshev dice que le sorprendió la escala del problema.

Los últimos resultados reflejan los de una encuesta similar a 37 investigadores realizada en 2019 por Cohen y sus colegas. Ahora “está indudablemente claro que hay un gran desacuerdo”, dice Cohen.

Cuando se les pidió que describieran el envejecimiento, un tercio de los encuestados lo consideraron una pérdida de función con el tiempo, desde deterioros a nivel celular hasta una disminución de la salud y la condición física generales. Otros vieron el envejecimiento como una acumulación gradual de cambios nocivos. No todos los encuestados asociaron el envejecimiento con connotaciones negativas, y algunos lo vieron como un cambio de estado, reversible o no, o una continuación del desarrollo. Otros abordaron el tema desde un punto de vista demográfico, describiendo el envejecimiento simplemente como un aumento de las posibilidades de morir.

Una pregunta sobre las causas del envejecimiento también provocó una amplia gama de respuestas, desde la acumulación de daños hasta las limitaciones evolutivas, y desde los cambios en el sistema regulador hasta el deterioro de los mecanismos de reparación. Algunos admitieron que no sabían qué es lo que subyace al envejecimiento.

Los investigadores también discrepan sobre si el envejecimiento es una enfermedad. Más de un tercio de los encuestados dijo que lo es, otro 38% dijo que no lo es y el 28% restante se mantuvo neutral. Cohen no está a favor de describir el envejecimiento como una enfermedad porque implica que es algo que debe eliminarse, aunque muchos investigadores en el campo están, en cierta medida, trabajando para lograr este objetivo.

Para Gladyshev, la respuesta a la pregunta es más complicada. "El envejecimiento no es una enfermedad, pero tampoco no es una enfermedad", dice. Considera que muchas enfermedades son esencialmente un envejecimiento acelerado que se produce en órganos específicos o en el cuerpo en su conjunto.

Los encuestados, en general, dijeron que el envejecimiento comienza temprano en la vida, pero no pudieron ponerse de acuerdo sobre cuán temprano. Algunos dijeron que el proceso comienza antes de la concepción, cuando se producen los óvulos y los espermatozoides. Según esta teoría, si tus padres son mayores cuando te conciben, ya estás más avanzado en tu envejecimiento, dice Cohen. El problema con esa visión de cuándo comienza el envejecimiento, dice, es que puede remontarse en el tiempo para siempre. Cohen piensa que el envejecimiento comienza desde el punto en el que el óvulo y el espermatozoide se encuentran, en la concepción. Otros piensan que el envejecimiento comienza

el día del nacimiento. Algunos dijeron que comienza cuando llega la pubertad. Algunos consideran que el envejecimiento comienza solo cuando el cuerpo deja de desarrollarse, cuando una persona llega a los veinte años, o unos años más tarde, cuando el cuerpo alcanza su máximo rendimiento, a mediados de los veinte.

En última instancia, dice Gladyshev, la gran diversidad de respuestas refleja las muchas incógnitas en el campo. Gladyshev espera avances rápidos en los esfuerzos por definir el envejecimiento, incluido el desarrollo de biomarcadores para rastrear la edad biológica. “Es un momento de oportunidades”.

Credit: mrPliskin/iStock via Getty

Smriti Mallapaty. Nature, 3 Dec 2024. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-03936-8

Gladyshev, V. N. et al. PNAS Nexus https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae499 (2024).

Células Centenarias

¿Cuál es el secreto para vivir 100 años? Las células madre de centenarios podrían ofrecer pistas. Un banco de células de personas de más de 100 años ofrece a los científicos un nuevo recurso para estudiar la longevidad.

Científicos de Boston, Massachusetts, han creado células madre reprogramadas a partir de la sangre de centenarios. Planean compartir las células con otros investigadores para comprender mejor los factores que contribuyen a una vida larga y saludable. Los primeros experimentos ya están proporcionando información sobre el envejecimiento cerebral.

Los centenarios ofrecen una oportunidad para estudiar la longevidad. Las personas que han vivido hasta los 100 años tienen una capacidad asombrosa para recuperarse de las agresiones y las lesiones, dice George Murphy, un biólogo de células madre de la Facultad de Medicina *Chobanian & Avedisian* de la Universidad de Boston. Un centenario que conoce se recuperó de la gripe española de 1912 y de la COVID-19, dos veces. Una teoría que explica la edad robusta de los centenarios es que poseen una composición genética que los protege de las enfermedades. Pero poner a prueba esa idea es un desafío. Las personas de esa edad son raras, lo que hace que las muestras de sangre y piel de ellos sean un recurso valioso para la investigación. Eso dio a Murphy y sus colegas la idea de crear un banco de células centenarias que podría ser compartido entre científicos.

Murphy colaboró con Tom Perls, un médico especializado en geriatría, también en la Escuela de Medicina Chobanian & Avedisian, que dirige el estudio más grande de personas de 100 años o más, el Estudio de Centenarios de Nueva Inglaterra. Buscaron a los centenarios en las listas de registro de votantes de Estados Unidos, artículos de noticias y centros de atención a largo plazo. Se evaluó a los participantes en cuanto a sus capacidades cognitivas y físicas, y se les recogieron muestras de sangre. Muchos de ellos estaban cognitivamente sanos y se cuidaban a sí mismos.

En el caso de unos 30 centenarios, los investigadores aislaron células sanguíneas y las revirtieron a un estado pluripotente, desde el cual podían convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo. Las células madre pluripotentes inducidas (iPS) pierden muchos aspectos de su "edad" a través del proceso de reversión sin alterar su código genético. Esto permite a los investigadores utilizar las células para estudiar los determinantes genéticos del envejecimiento.

Ya se están realizando experimentos con las células. Por ejemplo, el grupo de Murphy ha cultivado neuronas a partir de células iPS centenarias. Una característica distintiva del envejecimiento es que las células pierden algunos de los mecanismos de control de calidad implicados en la producción de proteínas, lo que puede contribuir a la enfermedad. Los resultados, aún no publicados, sugieren que las neuronas derivadas de centenarios eran más silenciosas y no realizaban este control de calidad en condiciones normales en comparación con las neuronas derivadas de no centenarios. Pero cuando se introdujo un factor estresante, las neuronas derivadas de centenarios activaron esos procesos de manera eficiente y robusta, separando rápidamente las proteínas malas de las buenas a un ritmo más intenso.

Otro grupo ha creado modelos cerebrales en 3D de la enfermedad de Alzheimer utilizando células cerebrales derivadas de centenarios y las ha comparado con modelos hechos a partir de células derivadas de individuos de 60 años. En estudios preliminares, los investigadores descubrieron que las células cerebrales derivadas de centenarios expresan altos niveles de genes asociados con la protección contra la enfermedad de Alzheimer, dice Doo Yeon Kim, investigadora de neurología en la Facultad de Medicina de Harvard.

Con el tiempo, los investigadores esperan utilizar las células para desarrollar otros tipos de células relevantes para el envejecimiento, como células hepáticas, musculares e intestinales, o incluso miniórganos.

Smriti Mallapatydoi. Nature, 29 Nov, 2024. https://doi.org/10.1038/d41586-024-03886-1

Compensación Y de la maldición de la madre que afecta la longevidad

La maldición de la madre se refiere a mutaciones deletéreas con sesgo masculino que pueden acumularse en las mitocondrias debido a su herencia materna estricta. Si estas mutaciones persisten, los machos deberían compensar idealmente a través de mutaciones en los cromosomas Y dada su herencia paterna estricta. Trabajos previos abordaron esta hipótesis comparando pares de mitocondrias Y coevolucionadas y no coevolucionadas colocadas junto a antecedentes autosómicos completamente extraños, esperando que los machos con pares coevolucionados exhibieran una mayor aptitud debido a la compensación Y. Hasta la fecha, no se ha encontrado evidencia de compensación Y. Este diseño experimental supone que los cromosomas Y compensan a través de la interacción directa con las mitocondrias y/o que los autosomas coevolucionados no son importantes para su función o elucidación. Si, en cambio, los cromosomas Y compensan modificando objetivos autosómicos (o su elucidación requiere autosomas coevolucionados), entonces este diseño podría no detectar la compensación Y. **Tobias Møgelvang Nielsen, Jaden Baldwin, Megan Danis y Kenneth M. Fedorka** estudiaron si los cromosomas Y mejoran las mutaciones mitocondriales que afectan la esperanza de vida masculina en *Drosophila melanogaster*. Utilizando tres poblaciones dispares, compararon la esperanza de vida entre machos con pares de mitocondrias Y coevolucionadas y no coevolucionadas colocadas junto a antecedentes autosómicos coevolucionados con mitocondrias. Encontraron que los pares coevolucionados exhibieron un menor riesgo de mortalidad en relación con los pares no coevolucionados. En contraste, no se observó tal patrón cuando los pares coevolucionados y no coevolucionados se colocaron junto a autosomas no coevolucionados, como en estudios anteriores. Estos datos son consistentes con la compensación del cromosoma Y y resaltan la importancia de los autosomas en esta capacidad. Sin embargo, no se puede excluir por completo la posibilidad de que la coevolución autosómica del cromosoma Y independiente de las mutaciones mitocondriales haya contribuido a estos resultados. De todas formas, las prácticas modernas en medicina, conservación y agricultura que introducen cromosomas Y extraños en contextos no coevolucionados deben usarse con precaución, ya que pueden alterar la coadaptación del autosoma Y y/o desencadenar inadvertidamente la maldición de la madre.

Nielsen, T.M., Baldwin, J., Danis, M. et al. Support for Y-compensation of mother's curse affecting lifespan in Drosophila melanogaster. Heredity 133, 418–425 (2024). https://doi.org/10.1038/s41437-024-00726-w

El envejecimiento de las células madre reduce su capacidad de formar tumores

El descubrimiento de que el envejecimiento de las células madre pulmonares provoca una insuficiencia de hierro y reduce la capacidad de las células para formar tumores tiene implicaciones potenciales para el tratamiento del cáncer y para la medicina regenerativa.

En un artículo publicado en *Nature*, **Zhuang et al** informan de un sorprendente giro en nuestra comprensión de cómo el envejecimiento afecta a los riesgos de cáncer.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en humanos y se considera una enfermedad del envejecimiento, dado que su incidencia suele aumentar de forma constante a medida que los individuos envejecen. Sin embargo, algunas especies de mamíferos longevas son menos propensas a desarrollar cáncer que los humanos. El cáncer y el envejecimiento comparten características distintivas en los humanos, incluidos el daño al ADN (inestabilidad genómica) y la inflamación crónica. A medida que el cuerpo humano envejece, las células normales acumulan mutaciones "impulsoras" que promueven el cáncer. Estos cambios genéticos promueven la formación de tumores y la migración de células cancerosas a órganos distantes, lo que a menudo resulta en la muerte. Sin embargo, y quizás en contra de lo esperado, después de que una persona alcanza los 80-85 años de edad, se ha

observado la tendencia opuesta, en la que el envejecimiento se asocia con una menor propensión al desarrollo de cáncer.

Estudiar el efecto del envejecimiento sobre los cánceres es una tarea difícil, porque los científicos deben establecer experimentalmente que los modelos animales que utilizan recapitulan de cerca las características de la enfermedad humana. En este caso, Zhuang y sus colegas utilizaron ratones modificados genéticamente para estudiar el efecto del envejecimiento sobre la capacidad de las células madre en el pulmón para iniciar tumores y promover el desarrollo del cáncer. Esto contrasta con las estrategias experimentales alternativas, que utilizaron trasplantes de células en ratones endogámicos y no son adecuadas para estudiar la fase temprana de la iniciación del tumor. Esto se debe a que dichas células trasplantadas son un modelo para etapas posteriores del crecimiento del tumor.

Zhuang y sus colegas introdujeron mutaciones impulsoras en células madre, llamadas células AT2, de las estructuras alveolares del pulmón. Estas células también pueden ayudar a la regeneración tisular en respuesta a una lesión y son el tipo de célula responsable del desarrollo de un cáncer de pulmón en humanos llamado adenocarcinoma. Para inducir tumores, los autores alteraron genéticamente la enzima promotora del cáncer Kras y eliminaron el gen que codifica la proteína supresora de tumores p53. Sorprendentemente, las tasas de supervivencia de los ratones viejos que portaban estas mutaciones fueron mayores y la incidencia de tumores pulmonares se redujo en comparación con las de los ratones más jóvenes con estos cambios genéticos modificados, lo que indica que el potencial promotor de tumores de las células AT2 disminuye con la edad. Análisis posteriores de células AT2 aisladas revelaron que las células madre cambian durante el envejecimiento y que esto da como resultado la pérdida de las características de las células madre ("stemness"), en otras palabras, una pérdida de la capacidad de las células para iniciar tumores.

Los autores investigaron la base molecular subyacente a la pérdida de la condición de células madre y el potencial de formación de tumores de las células AT2 envejecidas. Utilizando técnicas de vanguardia para evaluar los niveles de expresión genética, los autores encontraron diferencias sorprendentes entre las células AT2 envejecidas y las jóvenes. Por ejemplo, el gen Nupr1, que codifica la proteína Nupr1, se expresó en gran medida en las células AT2 envejecidas. Nupr1 activa la expresión de genes específicos, algunos de los cuales están involucrados en la regulación de los niveles de hierro. Esto incluye Lcn2, que codifica la proteína Lcn2. Por lo tanto, la disponibilidad de hierro celular es menor en las células AT2 envejecidas en comparación con las jóvenes.

Zhuang et al. demostraron que la inactivación genética de Nupr1 en ratones viejos restableció la progresión tumoral, demostrando así que la expresión de Nupr1 suprime la formación de tumores a partir de células AT2 durante el envejecimiento. En consonancia con el modelo de que la insuficiencia de hierro es el resultado de la regulación positiva de Nupr1 en ratones viejos, Zhuang y sus colegas descubrieron que, aunque las células AT2 en las que se suprimió genéticamente Nupr1 podían autorenovarse y formar tejidos cancerosos esféricos *in vitro*, esta propiedad se bloqueaba cuando se utiliza una molécula que secuestra hierro, concretamente el quelante de hierro deferoxamina. La formación de esferas tumorales por parte de células cancerosas *in vitro* ofrece un indicador de la capacidad de estas células para iniciar un tumor *in vivo*. Además, la suplementación de estas células con hierro promovió la formación de esferas. Estos experimentos llevaron a los autores a concluir que el hierro permite que las células madre AT2 jóvenes formen tumores, y que la insuficiencia de hierro suprime la capacidad de las células madre AT2 envejecidas, la capacidad de autorrenovación y diferenciación que sustenta su propensión a dar lugar al cáncer.

Las diferencias en el hierro disponible en las células AT2 jóvenes y envejecidas llevaron a Zhuang y sus colaboradores a investigar la vulnerabilidad de estas células a una forma de muerte celular dependiente del hierro, llamada ferroptosis. Este tipo de muerte celular resulta de la acumulación irrestricta de lípidos de membrana oxidados, que potencialmente surgen como consecuencia de una forma reactiva de hierro (hierro redox-activo) que se encuentra en la célula. De hecho, los autores descubrieron que las células AT2 envejecidas eran resistentes a la ferroptosis, mientras que las células AT2 jóvenes eran vulnerables. Investigaciones posteriores revelaron que, en las células envejecidas, regiones específicas, conocidas como potenciadores y promotores, en el genoma que regulan la

expresión de genes tenían niveles bajos de una modificación del ADN llamada metilación. La metilación del ADN en estas regiones reguladoras reprime la expresión génica, y un nivel bajo (denominado hipometilación) es otro sello distintivo del envejecimiento.

Este hallazgo proporcionó una justificación mecanicista para la expresión elevada de Nupr1 y Lcn2 en células AT2 envejecidas. En las células AT2 jóvenes, la inhibición farmacológica o la supresión genética de la metiltransferasa del ADN, una enzima que media la metilación del ADN, condujo a un perfil de expresión génica similar al de las células AT2 envejecidas.

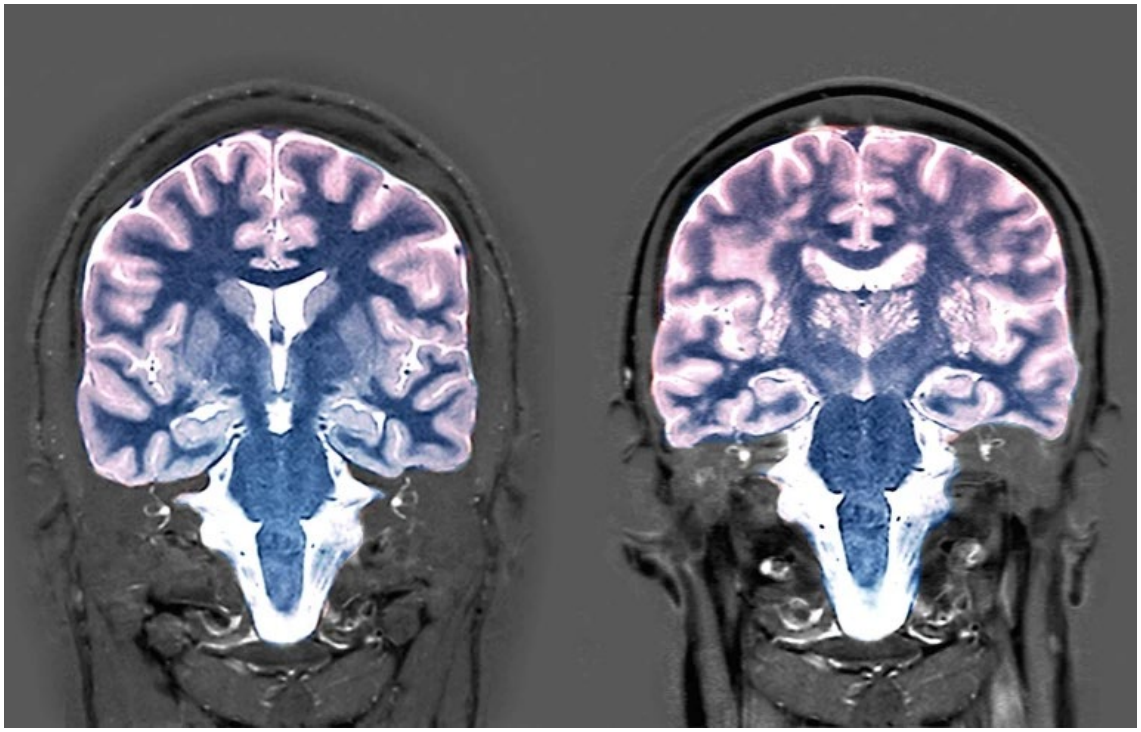
Las células de cáncer de mama diferenciadas pueden revertir a un estado similar al de las células madre, lo que promueve la propagación del cáncer y permite la tolerancia a los fármacos. El hierro regula esta transición del estado celular al afectar la metilación de las proteínas de unión al ADN llamadas histonas, y el alto nivel de hierro encontrado en estas células confiere inexorablemente vulnerabilidad a la ferroptosis. En el contexto del cáncer de pulmón, sería interesante determinar cómo el hierro permite el mantenimiento de la condición de células madre en las células AT2 jóvenes. Además, aún queda por entender por completo qué causa la hipometilación de sitios específicos del ADN genómico durante el envejecimiento.

No obstante, este estudio señala vías terapéuticas para investigar en el manejo clínico del cáncer y en la medicina regenerativa. Por ejemplo, los hallazgos sugieren que la inducción de ferroptosis podría ser más efectiva en individuos más jóvenes que en mayores que desarrollan cánceres. En este sentido, se esperaría que la inhibición de la ferroptosis en el contexto de la medicina regenerativa fuera más efectiva en individuos más jóvenes que en mayores. Este trabajo también plantea la cuestión de si la disponibilidad de hierro podría manipularse para reducir el riesgo de cáncer o promover la longevidad. Finalmente, será interesante determinar si se producen niveles alterados de hierro en las células madre del cáncer que surgen en otros tejidos.

Tatiana Cañeque y Raphaël Rodriguez. Nature, 4 Dec 2024. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-03721-7.
Zhuang, X. et al. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-024-08285-0 (2024).

Proteómica plasmática del envejecimiento cerebral

La proteómica permite la caracterización de biomarcadores del envejecimiento cerebral y el discernimiento de cambios durante el envejecimiento cerebral. **Wei-Shi Liu, Jia You, Shi-Dong Chen, Yi Zhang, Jian-Feng Feng, Yu-Ming Xu, Jin-Tai Yu y Wei Cheng** aprovecharon los datos de imágenes cerebrales multimodales de 10 949 adultos sanos para estimar la brecha de edad cerebral (BAG), un indicador del envejecimiento cerebral. El análisis de asociación de todo el proteoma en 4696 participantes de 2922 proteínas identificó 13 significativamente asociadas con BAG, lo que implica estrés, regeneración e inflamación. Brevican (BCAN) y el factor de diferenciación del crecimiento 15 mostraron las asociaciones más significativas y múltiples con la demencia, el accidente cerebrovascular y las funciones del movimiento. La desregulación de BCAN afectó a múltiples estructuras corticales y subcorticales. La aleatorización mendeliana respaldó la asociación causal entre BCAN y BAG. Los autores revelan cambios ondulantes en el proteoma plasmático a lo largo del envejecimiento cerebral y perfilan picos de cambio relacionados con la edad cerebral a los 57, 70 y 78 años, lo que implica vías biológicas distintas durante el envejecimiento cerebral.



Imágenes por resonancia magnética que muestran el cerebro de un hombre de 25 años (izquierda) y de uno de 74 años (derecha). Crédito: Zephyr/Science Photo Library.

Liu, WS., You, J., Chen, SD. et al. Plasma proteomics identify biomarkers and undulating changes of brain aging. Nat Aging (2024). https://doi.org/10.1038/s43587-024-00753-6

euroespes health

Seminario

Seminarios de Epigenética – 4
Epigenética del Desarrollo, la Madurez y la Senectud

Ramón Cacabelos

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

Índice:

Epigenética Neonatal
Lactancia
Desarrollo postnatal
Pubertad y Adolescencia
Vida adulta
Envejecimiento y Longevidad
- Envejecimiento epigenético
- Metilación del ADN
- Modificaciones de histonas
- ARN no codificante

Relojes epigenéticos y aceleración del envejecimiento
Senescencia celular
Inmunosenescencia
Envejecimiento cerebral
Envejecimiento vascular
Envejecimiento musculoesquelético
Envejecimiento hematopoyético
Envejecimiento renal
Envejecimiento del esperma
Envejecimiento ovárico
Modificadores ambientales
Rejuvenecimiento
Conclusiones

Epigenética Neonatal

El momento del parto es un periodo crítico en la vida del recién nacido. La transición útero-vaginal tiene sus riesgos traumáticos y el paso del medio uterino al extrauterino es un intervalo crítico de máximo estrés. A partir de ese momento, al desprenderse la placenta, el recién nacido inicia su vida, independiente de la conexión biológica con su madre, se estrena con un nuevo modelo nutricional, contacta con una nueva presión atmosférica y establece los primeros contactos sensoriales (visuales, auditivos, táctiles) con el mundo real. Todo ello va acompañado de una profunda transformación biológica, psicomotora y mental en la que la epigenética juega un papel preponderante.

El estrés vital temprano (ELS) induce adaptaciones fenotípicas a largo plazo que contribuyen a una mayor vulnerabilidad a diversos trastornos neuropsiquiátricos. Los mecanismos epigenéticos, entre ellos la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y el ARN no codificante, son un vínculo propuesto entre los estresores ambientales, las alteraciones en la expresión génica y los fenotipos. Las modificaciones epigenéticas desempeñan un papel fundamental en la conformación de las diferencias funcionales entre los tipos de células y pueden modificarse por perturbaciones ambientales, especialmente en el desarrollo temprano. Junto con las contribuciones de la variación genética, los mecanismos epigenéticos orquestan patrones de expresión génica dentro de tipos de células específicos que contribuyen a la variación fenotípica entre individuos. Los estudios experimentales han demostrado modificaciones epigenéticas inducidas por ELS en tipos de células selectos aislados del cerebro o asociados con genes que tienen una expresión restringida en neuronas, microglía, astrocitos y oligodendrocitos.

Se inducen cambios conductuales y fisiológicos positivos a largo plazo en relación con el parto vaginal, fisiológico y el contacto piel con piel después del nacimiento en madres y bebés. Algunos de estos efectos son consistentes con el perfil de efectos de la oxitocina. Se han demostrado diferencias específicas de sexo en la metilación del ADN del gen del receptor de oxitocina (OXTR) en adultos que están relacionadas con varios trastornos mentales. La afectividad negativa en las primeras etapas de la vida es un marcador de riesgo transdiagnóstico de psicopatología posterior y está parcialmente bajo control genético. Las variaciones específicas de cada sexo en la metilación de OXTR (OXTRm) en los bebés se asocian con una afectividad negativa a los 3 meses de edad. La OXTRm en 12 sitios CpG fue mayor en las mujeres que en los hombres. Una mayor OXTRm en los bebés en 6 sitios CpG específicos se asoció con una mayor afectividad negativa en los hombres, pero no en las mujeres, según estudios de Nazzari et al (2022).

Los estudios epigenéticos identificaron una metilación diferencial del ADN (ADNm) relacionada con el índice de masa corporal (IMC) gestacional en los hijos al nacer. Janjanam et al (2023) investigaron si el ADNm identificado en los hijos también estaba asociado con las trayectorias del IMC desde la infancia hasta los 26 años. El sitio de ADNm cg23089913 (NANOS1) y cg13217064 (SOX14) se asociaron con trayectorias de obesidad persistente temprana (EPO) y sobrepeso tardío (DOW), respectivamente. Una mayor metilación de cg23089913 mostró bajas probabilidades de estar en la trayectoria de EPO, mientras que una mayor metilación de cg13217064 resultó en 1.4 veces las probabilidades de estar en la trayectoria de DOW en comparación con la trayectoria normal. Las desviaciones en la metilación de cg23089913 (NANOS1) y cg13217064 (SOX14) en los recién nacidos pueden cambiar el riesgo de tener exceso de peso corporal.

La alteración del epigenoma durante el embarazo temprano o la periconcepción, como lo demuestra la metilación alterada, puede estar asociada tanto con la tecnología de reproducción asistida como con resultados clínicos indeseables al nacer, como el bajo peso al nacer. Dolinko et al (2022) estudiaron si los niños identificados con un "fenotipo de metilación atípico" (OMP) al nacer por la metilación del ADN en la sangre del cordón umbilical persisten como atípicos en la primera infancia según la metilación del ADN salival. Los patrones de metilación del ADN entre la sangre del cordón umbilical al nacer y la saliva en la infancia a la edad de 6 a 12 años permanecen estables. La metilación general del ADN entre todos los niños OMP identificados como atípicos al nacer fue notablemente estable.

La hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad postula que la adversidad en la vida temprana está asociada con malos resultados de salud en la edad adulta. La evidencia epidemiológica ha respaldado este marco al vincular el bajo peso al nacer con la salud y la mortalidad en la edad adulta. El envejecimiento epigenético acelerado puede ser una vía para conectar las experiencias de la vida temprana con los resultados de salud en la edad adulta, según las asociaciones del envejecimiento epigenético acelerado con una mayor morbilidad y mortalidad. La edad cronológica estuvo altamente correlacionada con la edad epigenética desde el nacimiento hasta los 3 años. La variación en la aceleración de la edad epigenética aumentó con el tiempo. El peso al nacer, dicotomizado alrededor de 2500 g, predijo la aceleración de la edad epigenética durante los primeros 3 años de vida, se acuerdo a los estudios de Quinn et al (2023).

Lactancia

La glándula mamaria sufre importantes cambios anatómicos y fisiológicos desde la embriogénesis hasta la pubertad, el embarazo, la lactancia y la involución. Estos pasos están bajo el control de una red compleja de factores moleculares, en los que los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel importante. La metilación del ADN parece ser un elemento regulador esencial durante la lactancia, que modula la actividad de los genes relacionados con la leche. Los niveles más altos de CG (>70%) se producen en la región 3' UTR, seguida de la región del cuerpo del gen (>60%). En las glándulas mamarias de las cabras lecheras, los niveles de metilación de 95 y 54 genes en el período de lactancia se regulan al alza o a la baja, respectivamente, en relación con el período seco.

La mastitis es una de las principales razones por las que las mujeres dejan de amamantar. Ivanova et al (2023) estudiaron los cambios en la metilación del ADN en el tejido mamario de ratones causados por la inflamación inducida por lipopolisacáridos después de desafíos intramamarios *in vivo* y las diferencias en la metilación del ADN entre la 1ª y la 2ª lactancia. El rango de lactancia induce 981 metilaciones diferenciales de citosinas (DMC) en el tejido mamario. La inflamación en la 1ª lactancia en comparación con la inflamación en la 2ª lactancia da como resultado la identificación de 964 DMC. Al comparar la inflamación en la 1ª y la 2ª lactancia con el historial de inflamación previo, se identificaron 2590 DMC. Los datos de PCR de Fluidigm muestran cambios en la expresión de varios genes relacionados con la función mamaria, la regulación epigenética y la respuesta inmunitaria. La regulación epigenética de dos lactancias fisiológicas sucesivas no es la misma en términos de metilación del ADN y el efecto del rango de lactancia en la metilación del ADN es más fuerte que el del inicio de la inflamación.

La leche es una fuente rica de miRNA empaquetado en exosomas. Hay evidencias de la captación sistémica y la distribución tisular de los exosomas de la leche en humanos y animales recién nacidos y adultos. La lactancia materna en los bebés se asoció con un riesgo reducido de obesidad. Se han detectado numerosos miRNA relacionados con la adipogénesis en los exosomas de la leche humana. Los miRNA de la leche exosomal ingeridos pueden alterar la expresión genética en la descendencia para regular su metabolismo y crecimiento. En los humanos, el consumo de leche de otras especies, como vacas y cabras, continúa hasta la edad adulta. Dado que los miRNA se conservan, la preocupación por la transferencia entre especies de miRNA adipogénicos ha surgido en los últimos años, y el aumento de la obesidad en todo el mundo se atribuyó parcialmente al consumo de leche de vaca por parte de los humanos. La leche de las mujeres obesas tenía menos miRNA-148a y miRNA-30b, lo que puede afectar la adquisición de grasa de sus bebés. Algunos miRNA de la leche exosomal, como miRNA-29, miRNA-148, miRNA-30b y miRNA-125b, pueden tener efectos epigenéticos en los receptores de leche (Abbas et 2023).

Entre todos los fluidos corporales, la leche materna es una de las fuentes más ricas de miRNA. Los miRNA empaquetados dentro de los exosomas de la leche son biodisponibles para los bebés amamantados. Shah et al (2021) estudiaron el impacto del sobrepeso/obesidad materna en miRNA seleccionados (miR-148a, miR-30b, miR-29a, miR-29b, miR-let-7a y miR-32) involucrados en la adipogénesis y el metabolismo de la glucosa y la relación de estos miRNA con las medidas de la composición corporal del bebé en los primeros 6 meses de vida. La abundancia de miR-148a y miR-30b fue menor en un 30% y 42%, respectivamente, en las madres obesas que en las de peso normal al mes. miR-148a se asoció negativamente con el peso del bebé, la masa grasa y la masa libre de grasa, mientras que miR-30b se asoció positivamente con el peso del bebé, el porcentaje de grasa corporal y la masa grasa al mes. La obesidad materna se asocia negativamente con el contenido de microARN seleccionados en la leche materna.

Los múltiples componentes biológicamente activos de la leche materna favorecen el crecimiento, la salud y el desarrollo del lactante. La leche proporciona un amplio espectro de vesículas extracelulares derivadas de células epiteliales mamarias (MEV) para el lactante. Todo el espectro de MEV parece tener importancia funcional para el lactante en crecimiento. La subfracción de exosomas de la leche (MEX) y su carga de microARN (miRNA-148a) desempeñan un papel clave en la maduración intestinal, la función de barrera y la supresión de la señalización del factor nuclear-κB (NF-κB) y pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento de la enterocolitis necrotizante. Los MEX y sus microARN llegan a la circulación sistémica y pueden afectar la programación epigenética de varios órganos, incluidos el hígado, el timo, el cerebro, los islotes pancreáticos, el tejido adiposo beige, marrón y blanco, así como los huesos. La evidencia traslacional indica que MEX y sus miRNA controlan la expresión de reguladores celulares globales como la ADN metiltransferasa 1, que es importante para la regulación positiva de genes de desarrollo, incluyendo la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina-1, la α-sinucleína y la caja de horquilla P3, y la proteína 140 que interactúa con el receptor, que es importante para la regulación de múltiples receptores nucleares. El miRNA-148a y el miRNA-30b derivados de MEX pueden estimular la expresión de la proteína desacopladora 1, el inductor clave de la termogénesis que convierte el tejido adiposo blanco en beige/marrón. Los MEX deben considerarse como señalosomas derivados del genoma de la lactancia materna emitidos para promover el crecimiento, la maduración, la programación inmunológica y metabólica de la descendencia (Melnik et 2021).

Desarrollo postnatal

La mayoría de los genes del desarrollo carecen de metilación del ADN en los promotores incluso cuando están reprimidos. Estas regiones hipometiladas son grandes y se extienden más allá de los promotores proximales, formando valles de metilación del ADN (DMV) o cañones de metilación del ADN. Los DMV están hipometilados en el desarrollo y están altamente conservados en todos los vertebrados. Los DMV son puntos calientes de regiones reguladoras para genes clave del desarrollo y muestran bajos niveles de tasas de mutación por desaminación. Un subconjunto de DMV está metilado dinámicamente y enriquecido para H3K27me3 depositado por Polycomb cuando los genes asociados están silenciados, mostrando una metilación elevada del ADN tras la activación del gen. Los DMV unidos a Polycomb forman dominios de cromatina aislados y autointeractuantes. Polycomb puede regular la hipometilación de los DMV a través de proteínas de translocación diez-once (TET).

La metilación de la histona 3 lisina 4 (H3K4) está asociada en gran medida con promotores y potenciadores de genes transcritos activamente y está finamente regulada durante el desarrollo por la acción de las metiltransferasas y desmetilasas de histonas. Las desmetilasas H3K4me3 de la familia KDM5 están implicadas en el desarrollo. La desmetilasa H3K4 RBR-2, el único miembro de la familia KDM5 en *C. elegans*, actúa de manera autónoma en la célula y de una manera catalíticamente dependiente para controlar la adquisición del destino de las células precursoras de la vulva, al promover la vía LIN-12/Notch. RBR-2 reduce el nivel de H3K4me3 en los sitios de inicio de la transcripción (TSS) y en las regiones situadas antes de los TSS, y actúa como represor y activador de la transcripción. RBR-2 controla la firma epigenética del potenciador específico de la vulva lin-11 y la expresión de lin-11, lo que proporciona evidencia de que RBR-2 puede regular positivamente la transcripción y la adquisición del destino celular al controlar la actividad del potenciador.

Los neonatos tienen una expresión reducida de citocinas proinflamatorias y dificultad para eliminar patógenos, lo que los hace especialmente susceptibles a las infecciones. Los estudios sobre el papel de las modificaciones de las histonas en la función inmunitaria neonatal revelaron una mayor activación de H3K4me3 en los promotores de las citocinas proinflamatorias IL1B, IL6, IL12B y TNF sin cambios en el represor H3K27me3, lo que sugiere que estos promotores en los neonatos prematuros son menos abiertos y accesibles a los factores de transcripción que en los neonatos a término. A medida que el desarrollo progresa de neonato a adulto, los monocitos pierden la marca potenciadora H3K4me1 y ganan la marca activadora H3K4me3, sin un cambio en las modificaciones de histonas adicionales. Esta disminución de la abundancia de H3K4me3 en los promotores de genes de monocitos neonatales inmunológicamente importantes, incluidos CCR2, CD300C, ILF2, IL1B y TNF, se asocia con una expresión génica reducida.

La exposición al calor en la vida temprana conduce a la resiliencia o vulnerabilidad al estrés térmico más adelante en la vida. Las alteraciones epigenéticas en genes que pertenecen a las vías de proteostasis celular se atribuyen a respuestas a largo plazo al estrés térmico. La hipermetilación del promotor HSP70 en polluelos acondicionados a alta temperatura se acompaña de una reducción tanto en la unión de POU Class 2 Homeobox 1 (POU2F1) como en el reclutamiento del complejo de remodelación de cromatina desacetilasa de remodelación de nucleosomas (NuRD). Como resultado, los niveles de acetilación de histona H3 en el promotor HSP70 son más altos en polluelos acondicionados a temperaturas severas. El nivel de metilación de una parte distal del promotor HSP70 y el reclutamiento de POU2F1 pueden reflejar la memoria epigenética relacionada con el estrés térmico y podrían ser útiles para diferenciar entre individuos que son resilientes o vulnerables al estrés.

Los genes específicos del linaje regulan los programas biológicos durante la odontogénesis. La actividad de estos genes se modifica por las marcas H3K4me3 y H3K27me3 en las regiones promotoras de los progenitores. Estos dominios bivalentes regulan la activación o represión durante la diferenciación. Wnt5a promueve la diferenciación odontogénica en el mesénquima dental. Las metilasas H3K4me3 (complejo de leucemia de linaje mixto [MLL]) y las desmetilasas H3K27me3 (JMJD3 y UTX) se expresan dinámicamente entre la etapa de campana temprana y tardía de los gérmenes dentales humanos durante la inducción odontogénica. El gen WNT5A está marcado por dominios bivalentes que contienen marcas represivas (H3K27me3) y marcas activas (H3K4me3) en los promotores. Los dominios bivalentes se resuelven durante la diferenciación inducida, con la eliminación de la marca H3K27me3 de una manera dependiente de JMJD3. La supresión de JMJD3 suprime la diferenciación odontogénica. La supresión de JMJD3 reprime la activación de WNT5A al aumentar H3K27me3, y JMJD3 interactúa con ASH2L, un componente del complejo MLL, para formar un complejo coactivador, modulando H3K4me3 en los promotores de WNT5A.

Milaniak et al estudiaron la relación entre la metilación del ADN al nacer y la resiliencia a los factores estresantes ambientales prenatales (conducta, hiperactividad, problemas emocionales y sintomatología global) en la niñez media, centrándose en la metilación del ADN en la vecindad del gen del receptor de oxitocina (OXTR). La metilación del ADN de OXTR fue predictiva de la resiliencia en el dominio de los problemas de conducta en la niñez media. Los niños que eran resilientes a los problemas de conducta también eran ampliamente resilientes en múltiples dominios. El maltrato está vinculado a la metilación del gen del receptor de glucocorticoides, subfamilia 3 del receptor nuclear, grupo C, miembro 1 (NR3C1), que participa en la regulación del sistema corticotropinérgico (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal). Los niños maltratados muestran niveles basales más elevados de metilación de NR3C1, un perfil de metilación decreciente con el tiempo y niveles más bajos de metilación en el seguimiento.

El desarrollo y la homeostasis de la epidermis están regidos por una red compleja de factores de transcripción específicos de secuencia y modificadores epigenéticos que regulan de manera cooperativa el sutil equilibrio de la autorrenovación de las células progenitoras y la diferenciación terminal. La histona H2A desubiquitinasa 2A-DUB/Mysm1 desempeña un papel importante en la supresión de los programas inhibidores mediados por p53 durante el desarrollo epidérmico.

En el tejido adiposo, la grasa blanca almacena energía en lípidos, mientras que la grasa parda es responsable de la termogénesis sin temblores a través de la disipación de energía mediada por UCP1. Los inhibidores de la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) reprimen la diferenciación de los adipocitos pardos. La supresión de Lsd1 mediada por RNAi provoca un efecto similar, que puede ser rescatado por la expresión de LSD1 de tipo salvaje pero no de LSD1 inactiva catalíticamente. LSD1 promueve la adipogénesis parda desmetilando H3K4 en las regiones promotoras de los componentes de señalización de Wnt y reprimiendo la vía de Wnt. La eliminación de Lsd1 en ratones conduce a la inhibición de la adipogénesis parda.

Las neuronas recién nacidas migran a sus destinos finales durante el desarrollo neocortical. La fosforilación de tirosina inducida por reelina de la proteína Dab1 (Dab1) es un mecanismo crítico que controla la migración de neuronas corticales. La proteína Dab1 delecionada en el carcinoma colorrectal

(DCC) interactúa con Dab1 a través de su dominio P3. La netrina 1 es un ligando de DCC que induce la fosforilación de Dab1 en Y220 e Y232. La inactivación de DCC o el truncamiento de su dominio P3 retrasa la migración neuronal y altera la transición multipolar a bipolar de las neuronas migratorias. El retraso de la migración y los defectos de transición morfológica se solucionan mediante la expresión de un Dab1 fosfomimético o una forma constitutivamente activa del protooncogén Fyn (Fyn), un miembro de las tirosina quinasas de la familia Src que induce eficazmente la fosforilación de Dab1. La interacción DCC-Dab1 garantiza la migración neuronal adecuada durante el desarrollo neocortical.

La diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas específicas de isótopos representa un evento distintivo en la inmunidad adaptativa. Durante la maduración de las células B, la expresión del gen transactivador de clase II (CIITA) se regula a la baja. La hipermetilación en cáncer 1 (HIC1) se regula al alza en los linfocitos B en diferenciación en paralelo con la represión de CIITA. La sobreexpresión de HIC1 reprime directamente la transcripción endógena de CIITA en las células B. HIC1 se une al promotor proximal de tipo III de CIITA (-545/-113) y la mutación de un sitio HIC1 conservado dentro de esta región anula la transrepresión de CIITA. La depleción de HIC1 con ARN interferente pequeño (siRNA) restaura la expresión de CIITA en las células B en diferenciación. HIC1 interactúa preferentemente con DNMT1 y DNMT3b y los recluta en el promotor de CIITA para reprimir sinérgicamente la transcripción de CIITA. El silenciamiento de DNMT1/DNMT3b o la inhibición de la actividad de DNMT con 5-aza-dC atenúa la transrepresión de CIITA. HIC1 es un nuevo factor involucrado en la diferenciación de células B que actúa como un represor epigenético de la transcripción de CIITA.

El retraso del crecimiento es un problema de salud global que afecta a cientos de millones de niños en todo el mundo y contribuye al 45% de las muertes en niños menores de cinco años. Kupkova et al (2023) perfilaron la marca represiva de la trimetilación de la lisina 9 de la histona H3 (H3K9me3) en todo el genoma en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de bebés de 18 semanas y madres en un barrio marginal urbano de Bangladesh. Los niveles elevados de H3K9me3 se asociaron con un crecimiento lineal deficiente entre el nacimiento y el año de edad. Una gran proporción de los genes metilados diferencialmente codifican proteínas dirigidas al ARNm viral y regiones altamente significativas se enriquecieron en elementos transposónicos con posibles funciones reguladoras en la activación del sistema inmunológico y la producción de citocinas. Los altos niveles de H3K9me3 pueden dar lugar a un crecimiento lineal deficiente al reprimir los genes implicados en la activación del sistema inmunológico.

Se han identificado diferencias relacionadas con la edad en la metilación del ADN durante los primeros años de vida, representadas por 14 150 sitios de metilación diferencial según la edad (a-DMS) consistentes en genes implicados en la señalización celular, y enriquecidos en H3K27ac, que pueden predecir el estado de desarrollo. El tabaquismo materno tiende a disminuir los niveles de metilación en los a-DMS identificados. Los genes asociados a a-DMS durante el desarrollo temprano están vinculados a diferentes enfermedades.

Pubertad y Adolescencia

La adolescencia es un período caracterizado por un importante desarrollo biológico, que puede estar asociado con cambios en la metilación del ADN (ADN-M). 15 532 sitios de citosina-fosfato-guanina (CpG) (de 400 825 CpG, 3.88%) muestran cambios significativos en el ADN-M desde la preadolescencia hasta la postadolescencia invariantes al género. De estos 15 532 CpG, 10 212 CpG (66%) se replicaron en diferentes cohortes. El análisis de vías mediante *Ingenuity Pathway Analysis* (IPA) identificó vías biológicas significativas relacionadas con el crecimiento y el desarrollo del sistema reproductivo, lo que enfatiza la importancia de este período de transición en el estado epigenético de los genes. 1179 CpG mostraron cambios específicos del género en el ADN-M. El índice de masa corporal (IMC) a los 10 años, la edad del estirón, el uso de fármacos no esteroides y el estado de tabaquismo actual mostraron asociaciones significativas con cambios en el ADN-M en 15 CpG en 14 genes, como el gen AHRR. En el caso del IMC a los 10 años, la asociación fue específica de género. La transición adolescente se asocia con cambios en el ADN-M en más de 15 000 CpG. Las vías identificadas enfatizan la importancia de este período de transición en el estado epigenético de los genes relevantes para el crecimiento celular y el desarrollo del sistema inmunológico, según los estudios de Han et al (2019).

La pubertad es un proceso crítico caracterizado por varios cambios físicos y psicológicos que culminan en el logro de la maduración sexual y la fertilidad. El inicio de la pubertad depende de varios mecanismos que no se comprenden completamente y que sin duda involucran a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y sus efectos sobre la glándula pituitaria. El papel de la proteína 3 del dedo anular de makorina (MKRN3) en la regulación del momento de la pubertad se reveló cuando se identificaron mutaciones de pérdida de función en pacientes con pubertad precoz central (CPP), que hasta la fecha representan la causa genética más conocida de esta afección. El gen MKRN3 mostró una expresión ubicua en tejidos de un amplio espectro de especies, lo que sugiere un papel celular importante, según Palumbo et al (2022).

Los ovocitos prepúberes todavía están inactivos. Se detienen en un estado GV y no experimentan divisiones meióticas de forma natural. Una multitud de vías moleculares se modifican y se activan al inicio de la pubertad. Wasserzug et al (2023) evaluaron los niveles de marcadores epigenéticos en ovocitos femeninos prepúberes y pospúberes de ratón y evaluaron los niveles de H3K9me2 en ovocitos humanos recolectados de pacientes de preservación de la fertilidad, comparando los niveles

entre pacientes prepúberes y pospúberes. La estructura de la cromatina muestra un menor número de cromocentros en ovocitos pospúberes de ratón en comparación con ovocitos prepúberes. Todos los niveles de marcadores de heterocromatina verificados (H3K9me2, H3K27me3, H4K20me1) aumentan significativamente a lo largo de la transición puberal. Los marcadores de eucromatina varían en su comportamiento. Mientras que los niveles de H3K4me3 aumentan con la transición puberal, los niveles de H3K27Ac disminuyen con la transición puberal. El tratamiento con SRT1720 [activador de la histona desacetilasa (HDAC)] o la sobreexpresión de factores de heterocromatina no conduce a un aumento de la heterocromatina en ovocitos prepúberes. Sin embargo, el tratamiento de ovocitos prepúberes con hormona folículo estimulante (FSH) durante 24 h cambia la estructura de su cromatina a una configuración pospuberal, reduce el número de cromocentros y eleva sus niveles de metilación de histonas, lo que demuestra que las hormonas desempeñan un papel clave en la regulación de la cromatina de la transición puberal. La transición puberal conduce a la reorganización de la cromatina de los ovocitos y a la elevación de los niveles de metilación de histonas, lo que avanza el fenotipo de desarrollo de los ovocitos.

La adversidad temprana se asocia con un envejecimiento biológico acelerado en la pubertad. Existe un efecto indirecto de la adversidad temprana en el envejecimiento acelerado a través de la edad de la menarquia, en el sentido de que las mujeres que experimentaron más adversidades eran más jóvenes en la menarquia, lo que se asoció con un mayor envejecimiento acelerado. También existe un efecto indirecto de la raza en el envejecimiento acelerado a través de la edad de la menarquia, en el sentido de que las mujeres negras eran más jóvenes en la menarquia, lo que condujo a un mayor envejecimiento acelerado. El abuso temprano y el hecho de ser negro en los EE. UU. pueden inducir un fenotipo de envejecimiento acelerado. La adversidad temprana puede comenzar a acelerar el envejecimiento durante la infancia, en forma de pubertad temprana, según postulan Hamlat et al (2023).

Los factores ambientales, incluido el estrés, que se experimentan durante la vida temprana (ELS) o la adolescencia son factores de riesgo potenciales para el desarrollo de trastornos mentales y conductuales más adelante en la vida. El sistema endocannabinoide desempeña un papel importante en la regulación de las respuestas al estrés y el comportamiento emocional, actuando así como mediador de la vulnerabilidad y la resiliencia al estrés. Entre los factores críticos, que determinan la magnitud y la dirección de las consecuencias a largo plazo de la exposición al estrés está la edad, es decir, la madurez de los circuitos cerebrales durante la exposición al estrés. El ELS y el estrés adolescente afectan de manera diferencial la expresión de elementos reguladores del sistema endocannabinoide, el receptor cannabinoide 1 (CB1R) y la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) en la corteza prefrontal medial (mPFC) de ratas hembras adultas. El ELS y el estrés adolescente como estresores individuales inducen cambios en la expresión de CB1R y FAAH. La exposición al ELS influye en el efecto del estrés adolescente en la expresión de CB1R y FAAH. Demaili et al (2023) encontraron una regulación positiva de la expresión de CB1R en ambos grupos de un solo factor estresante y una reducción a los niveles de control en el grupo ELS + FS. Se encontró una regulación positiva de la expresión de FAAH solo en el grupo FS. ELS ejerce un efecto de programación amortiguadora sobre los cambios de expresión génica inducidos por el estrés adolescente. Los cambios de expresión génica detectados estuvieron acompañados de patrones de metilación del ADN alterados en la región promotora de estos genes. Se encontró una correlación negativa de la metilación media del ADN de CB1R con la expresión génica. ELS induce un efecto de reprogramación a largo plazo, caracterizado por cambios específicos del sitio CpG dentro de las regiones promotoras de los dos genes que influyen en los cambios de expresión génica en respuesta a FS en la adolescencia. Ben David et al (2023) estudiaron el efecto a largo plazo del estrés en la edad juvenil sobre las alteraciones en los genes de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65, GAD67) en el giro dentado dorsal (dDG), el CA1 dorsal (dCA1) y la amígdala basolateral (BLA). Se observó un nivel de metilación significativamente bajo de GAD65 en el BLA. Se encontró que los niveles de ARN estaban disminuidos.

El estrés en la adolescencia es particularmente importante para el desarrollo y la maduración del cerebro y está implicado en varios trastornos psiquiátricos. El estrés prerreproductivo (PRS) en ratas adolescentes hembras afecta el comportamiento y la expresión del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1) en la descendencia de primera (F1) y segunda (F2) generación. Los fenotipos de la descendencia se revierten parcialmente mediante el tratamiento post-estrés con

fluoxetina (FLX) o el antagonista CRHR1 NBI27914 (NBI). Los procesos epigenéticos, como la metilación del ADN, están implicados en la respuesta al estrés e interactúan con la calidad de la atención materna a lo largo de las generaciones. El PRS disminuyó el autocuidado mientras que aumentó las conductas de cuidado de las crías. El PRS también aumentó la metilación del ADN en la amígdala de las madres y sus crías macho F1, pero la disminuyó en las hembras F2. El tratamiento farmacológico no tuvo efecto en el cuidado materno, pero afectó los patrones de metilación del ADN en las generaciones F0 y F1. El PRS alteró la expresión de enzimas metiladoras del ADN en el cerebro, la sangre y los ovocitos. Las variables de atención materna predijeron de manera diferencial los niveles de metilación en los hijos del PRS y del grupo de control. Los efectos del estrés adolescente son duraderos e impactan los niveles de metilación a lo largo de tres generaciones. Los cambios biológicos y los mecanismos sociales actúan en conjunto para influir en los fenotipos de la descendencia adulta.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en niños. Las alteraciones epigenéticas, como la metilación del ADN (DNAm), pueden vincular las exposiciones adversas en la infancia y el hígado graso. Moylan et al (2022) investigaron la asociación entre el ADNm diferencial y el contenido de grasa hepática (LFC) y la lesión hepática en niños preadolescentes. El LFC se asoció con 88 DMR y 106 CpG (FDR <5%). Los dos CpG principales, cg25474373 y cg07264203, se asignaron a los genes RFTN2 y PRICKLE2 o cerca de ellos. Estos dos sitios CpG también se asociaron significativamente con un diagnóstico de EHGNA.

La exposición acumulada a la violencia puede cambiar la regulación de los marcadores epigenéticos y fisiológicos. La violencia se ha asociado con el envejecimiento celular acelerado. Dos Santos Oliveira et al (2023) estudiaron la relación de la exposición a la violencia comunitaria y doméstica (CDV) con la actividad vagal y la aceleración del envejecimiento epigenético. La exposición a la violencia presenciada o experimentada directamente en el hogar y en la comunidad aumentó en dos puntos temporales, y los hombres habían informado una mayor exposición a la violencia. La violencia en la primera evaluación se asoció significativamente con la aceleración de GrimAge. La violencia en ambas evaluaciones se asoció con la HRV medida durante la narración del peor trauma (traumaHRV). La aceleración de GrimAge se asoció significativamente con traumaHRV. Una mayor exposición a la violencia comunitaria y doméstica se asocia con una mayor aceleración de GrimAge y una mayor aceleración de GrimAge se asocia con una mayor actividad vagal relacionada con el estrés.

La exposición a la activación inmunitaria materna (MIA) en el útero eleva significativamente el riesgo de desarrollar esquizofrenia y otros TDM. La señalización de reelina en múltiples regiones cerebrales está involucrada en la migración neuronal, la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo, y ha sido implicada en déficits cognitivos. Utilizando un modelo de rata MIA, Woods et al (2023) demostraron déficits cognitivos en la memoria de ubicación de objetos adolescentes en la descendencia MIA y reducciones en la expresión de Reln prenatalmente y en la corteza prefrontal adulta. Las alteraciones del desarrollo en la expresión de genes/proteínas y la metilación del ADN de los componentes de señalización descendentes ocurrieron después de la desregulación de reelina inducida por MIA y antes de los déficits cognitivos. La desregulación de la señalización de reelina inducida por MIA contribuye a la aparición de déficits cognitivos mediados por la corteza prefrontal a través de la función alterada del receptor NMDA, lo que resulta en una potenciación ineficiente a largo plazo.

La conectividad funcional entre la amígdala y la corteza prefrontal medial (mPFC) se ha identificado como un sustrato neuronal de la regulación de las emociones que sufre cambios a lo largo del desarrollo, con un perfil maduro que generalmente surge a los 10 años de edad. Se ha demostrado que el vínculo materno en la infancia amortigua la reactividad de la amígdala e influye en la trayectoria del acoplamiento amígdala-CPFm. El sistema oxitocinérgico es fundamental en el desarrollo del comportamiento social y el vínculo materno. El cuidado parental en la primera infancia influye en el estado de metilación del receptor de oxitocina (OXTRm) en modelos animales y humanos, y un nivel más alto de OXTRm se asocia con una menor conectividad funcional amígdala-CPF en adultos. Utilizando un enfoque de neuroimagen-epigenético, Skyberg et al (2023) investigaron el OXTRm derivado de la saliva como un marcador biológico de la maduración de la conectividad estructural y funcional en niños en desarrollo y descubrieron que niveles más altos de OXTRm se asocian con un perfil de conectividad funcional más parecido al de los adultos. Al mismo tiempo, una conectividad funcional más parecida a la de los adultos se asoció con un

mayor autocontrol informado y más líneas de corriente de difusión entre la amígdala y el CPFm. OXTRm media la asociación entre la conectividad estructural y funcional, y los niveles más altos de OXTRm se asocian con más líneas de corriente. Un nivel más bajo de OXTRm atenúa la asociación entre la conectividad amígdala-CPFm y las conductas internalizantes futuras en la adolescencia temprana. OXTRm puede actuar como un marcador biológico en la interfaz del entorno social y la conectividad amígdala-CPFm en la regulación emocional y conductual.

La metilación del ADN (ADNm) en la sangre del cordón umbilical se ha asociado con varios factores prenatales y resultados del nacimiento. Meier et al (2023) estudiaron el vínculo potencial del ADNm del cordón umbilical con las trayectorias de crecimiento posnatal del niño desde el nacimiento hasta los 18 años e identificaron cuatro patrones distintos de trayectorias de percentiles del índice de masa corporal (BMIPCT): peso normal (NW), sobrepeso u obesidad temprana (OWO), OWO tardío y OWO normal a muy tardío. El ADNm en CpG18582997 anotado en TPGS1, CpG15241084 de TLR7 y cg24350936 de RAB31 se asoció con BMIPCT desde el nacimiento hasta los 3 años, 10 años y 14 años, respectivamente. Estos marcadores de ADNm, junto con la evaluación temprana de las trayectorias de BMIPCT, podrían ayudar a identificar a los niños pequeños con alto riesgo de obesidad más adelante en la vida.

La edad epigenética es un indicador del envejecimiento biológico que refleja el impacto de las influencias ambientales y conductuales a lo largo del tiempo en la función celular. La desviación entre la edad epigenética y la edad cronológica (AgeAccel) es un predictor de la salud. El momento de la pubertad también se ha asociado con el riesgo de cáncer y la tasa de mortalidad entre las mujeres. Un aumento de cinco años en la AgeAccel promedio en la adolescencia se asoció con una disminución significativa en el tiempo hasta la menarquia, ajustando el peso al nacer, el índice de masa corporal materno previo al embarazo, la altura materna, la educación materna, la altura B2, el porcentaje de grasa y la composición celular. AgeAccel mostró una asociación inversa más fuerte con el ritmo puberal.

El trauma en la vida temprana y la edad más temprana en la menarquia predijeron de forma independiente el envejecimiento acelerado según uno de los cuatro relojes epigenéticos, DNAm GrimAge, aunque el trauma en la vida temprana no se asoció con la edad de la menarquia. El abuso infantil, pero no la negligencia, predijo un envejecimiento epigenético más rápido. El trauma y la menarquia tempranos parecen ejercer efectos independientes en DNAm GrimAge, que ha demostrado ser el predictor epigenético más fuerte del riesgo de mortalidad.

La adolescencia es una etapa de rápido crecimiento y desarrollo. Las exposiciones durante la pubertad pueden tener efectos a largo plazo en la salud en etapas posteriores de la vida. Kankaanpää et al (2022) investigaron el papel del estilo de vida adolescente en el envejecimiento biológico e identificaron 5 subgrupos de participantes con diferentes patrones de comportamiento de estilo de vida adolescente. Cuando se utilizaron los estimadores DNAm GrimAge, DunedinPoAm y DunedinPACE, la clase con el estilo de vida más insalubre y la clase de participantes con un IMC alto eran biológicamente mayores que las clases con hábitos de estilo de vida más saludables. Las diferencias en los factores relacionados con el estilo de vida se mantuvieron hasta la adultez temprana. La mayor parte de la variación en el envejecimiento biológico compartida con el estilo de vida adolescente se explicó por factores genéticos comunes. Un estilo de vida poco saludable durante los años de la pubertad se asocia con un envejecimiento biológico acelerado en la adultez temprana. La pleiotropía genética puede explicar en gran medida las asociaciones observadas.

Vida adulta

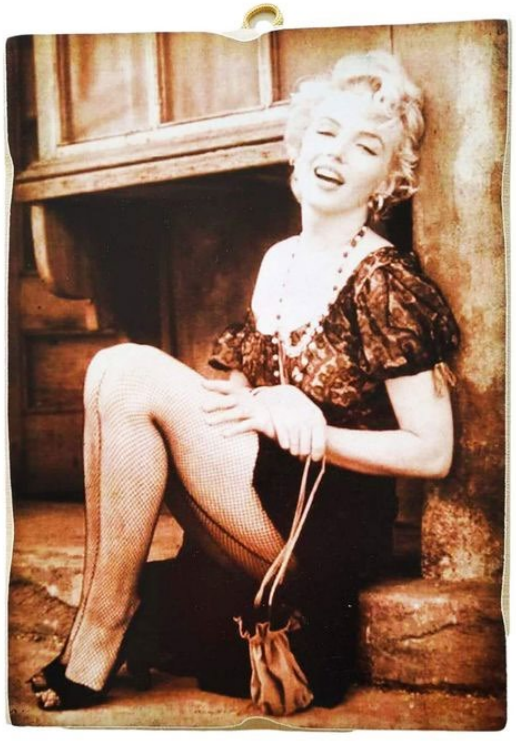
La maduración y el envejecimiento, en términos de condiciones saludables o patológicas, son probablemente consecuencia de factores genómicos, epigenómicos y ambientales que impactan en etapas anteriores de la vida. La edad paterna avanzada (> 40 años) está asociada con daño acumulado al ADN del esperma y a los mecanismos de control de calidad mitóticos y meióticos (reparación de desajustes) durante la espermatogénesis. Esto causa anormalidades numéricas y estructurales en los cromosomas del esperma, aumento de la fragmentación del ADN del esperma y mutaciones de un solo gen. También se han descrito anormalidades en la descendencia, incluyendo abortos

espontáneos y pérdidas fetales, aumento de trastornos genéticos y anomalías congénitas. También se observan alteraciones epigenéticas en varias vías genéticas.

La maduración tisular es un ejemplo paradigmático de interacciones genómicas-epigenómicas-xenobióticas. Por ejemplo, la función respiratoria es un predictor importante de morbilidad y mortalidad. Estudios sobre posibles asociaciones entre los niveles de metilación del ADN en todo el genoma y la función pulmonar en gemelos monocigóticos mostraron varios sitios CpG metilados diferencialmente asociados con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC). Algunas sondas identificadas para el nivel de FVC se localizaron en el gen GLIPR1L2, que está involucrado en la inmunidad innata y los mecanismos supresores de tumores/prooncogénicos; y los cambios en los niveles de metilación del ADN en el gen TRIM27, potencialmente involucrado en la regulación de las células T CD4 y el desarrollo del cáncer, se asociaron con FEV1, así como otras vías como el TGFBR536. Los factores epigenéticos están involucrados en los efectos beneficiosos del ejercicio sobre la salud ósea, la preservación de la masa y la fuerza óseas y la prevención de la osteoporosis.

La edad de metilación del ADN se ha utilizado como un marcador epigenético del envejecimiento celular acelerado, cuya contribución a los cambios estructurales del cerebro fue reconocida recientemente. Cheong et al (2022) caracterizaron la asociación de la edad epigenética (edad estimada de metilación del ADN) y su aceleración con el área de superficie, el grosor cortical y el volumen en adultos jóvenes sanos. La edad epigenética se asoció con la reducción del área de superficie de la ínsula izquierda. También se asoció con el adelgazamiento cortical y la reducción del volumen en múltiples regiones, con cambios prominentes del grosor cortical en las regiones temporales izquierdas y del volumen en los giros orbitales bilaterales. La edad epigenética acelerada se asoció negativamente con el volumen del giro cuneo derecho. Comprender los mecanismos de aceleración de la edad epigenética en individuos jóvenes podría brindar información valiosa sobre la relación entre el envejecimiento epigenético y el cambio cortical y sobre el desarrollo temprano de la disfunción neurocognitiva en adultos.

Perna et al (2020) estudiaron las asociaciones de la exposición temprana al hambre con los síntomas depresivos y la enfermedad cardiovascular (ECV) en una cohorte de adultos mayores basada en la población alemana. La exposición al hambre en la infancia se asoció con ECV y síntomas depresivos en etapas posteriores de la vida. La exposición prenatal o infantil se asoció fuertemente con los síntomas depresivos, sin una significación aparente a nivel de todo el epigenoma.



Lim et al (2022) exploraron los efectos del estrés psicosocial del trauma vital y la discriminación racial en el envejecimiento epigenético y descubrieron que las experiencias de trauma vital, estrés postraumático y discriminación pueden estar asociadas con un envejecimiento epigenético acelerado que puede detectarse de manera consistente utilizando diferentes relojes epigenéticos.

Mareckova et al (2023) realizaron un estudio longitudinal de una cohorte de nacimientos prenatales, estudiaron el envejecimiento epigenético a lo largo de la adolescencia y la adultez temprana, y evaluaron su relación con el envejecimiento cerebral y los resultados cognitivos. La EpiAGE (DNAm)

en la adolescencia, a principios de los 20 y a finales de los 20 se correlacionó positivamente, lo que sugiere que la EpiAGE es una característica relativamente estable de un individuo. Un ritmo más rápido de envejecimiento entre las mediciones se correlacionó positivamente con la EpiAGE al final del período, pero se correlacionó negativamente con la EpiAGE en el punto de tiempo anterior, lo que sugiere un mecanismo compensatorio en el que los que maduran más tarde podrían estar alcanzando a los que maduran más temprano. Una EpiAGE positiva más alta mostró relaciones significativas con una brecha de edad cerebral positiva más alta en todos los participantes y un CI a escala completa más bajo en mujeres adultas jóvenes a finales de los 20.

Copeland et al (2022) probaron si diferentes dimensiones de la adversidad infantil aceleran el envejecimiento biológico desde la niñez hasta la adultez. Las asociaciones transversales entre las dimensiones de adversidad infantil y las medidas infantiles de la edad de metilación no fueron significativas. Por el contrario, múltiples dimensiones de adversidad se asociaron con un cambio acelerado dentro de la persona en la edad de metilación desde la adolescencia hasta la adultez joven. Estas asociaciones se atenuaron en las pruebas de modelos que probaron todas las dimensiones al mismo tiempo. El envejecimiento acelerado aumentó con el aumento del número de adversidades infantiles: las personas con el mayor número de adversidades experimentaron 2+ años adicionales de envejecimiento por metilación en comparación con aquellas que no estuvieron expuestas a adversidades infantiles. La asociación entre la exposición total a adversidades infantiles y el envejecimiento acelerado se explicó parcialmente por los síntomas depresivos infantiles, pero no por la ansiedad o los síntomas conductuales.

Un alto nivel de vegetación circundante tiene muchos beneficios para la salud y podría contribuir a un envejecimiento biológico más lento. Las métricas de vegetación se asociaron con un nivel significativamente menor de DNAmAgeAC basado en la aceleración de GrimAge, lo que sugiere un envejecimiento biológico más lento con un mayor nivel de vegetación.

La vegetación también se asoció inversamente con tres de los ocho componentes de GrimAge, específicamente, los sustitutos basados en la metilación del ADN de la cistatina-C sérica, el factor de diferenciación del crecimiento 15 sérico y los años de consumo de tabaco. Las asociaciones entre el verdor y el envejecimiento biológico medido por el DNAmAgeAC de Horvath y Hannum fueron menos consistentes y dependieron del nivel socioeconómico del vecindario (Xu et 2021).

Los relojes epigenéticos cuantifican los cambios regulares en la metilación del ADN que ocurren con la edad, o en relación con los biomarcadores del envejecimiento, y son fuertes predictores de morbilidad y mortalidad. Kuzawa et al (2022) evaluaron si las medidas de nutrición y crecimiento fetal que predicen enfermedades crónicas en la edad adulta también predicen el envejecimiento biológico acelerado en la adultez joven utilizando un conjunto de relojes epigenéticos de uso común. Los relojes incluyeron los relojes de Hannum y Horvath entrenados en la edad cronológica, los relojes DNAmPhenoAge y DNAmGrimAge entrenados en biomarcadores clínicos, el reloj *Dunedin pace of ageing* (DunedinPACE) entrenado en cambios longitudinales en biomarcadores del envejecimiento y el reloj DNAmTL entrenado en la longitud de los telómeros de los leucocitos. En los hombres, un peso corporal más bajo predijo un envejecimiento biológico avanzado utilizando los relojes Hannum, DNAmPhenoAge, DunedinPoAm y DNAmTL. Por el contrario, el peso corporal no predijo ningún reloj en las participantes femeninas. La grasa del brazo durante el embarazo de las madres de los participantes solo predijo DNAmTL en los hombres.

El envejecimiento epigenético es un mecanismo plausible por el cual el estatus socioeconómico (SES) contribuye a las disparidades en la morbilidad y la mortalidad. Korous et al (2023) examinaron (i) si la educación de los padres se asociaba de forma independiente con el envejecimiento epigenético, (ii) si la movilidad educativa ascendente amortiguaba esta asociación, y (iii) si el beneficio de la educación de los padres se diferenciaba por raza/etnia (negros no hispanos [NH], hispanos, blancos de NH y otras razas de NH). Una mayor educación de los padres se asoció de forma independiente con un envejecimiento epigenético más lento entre cuatro relojes, mientras que una mayor educación personal magnificó esta asociación entre cuatro relojes epigenéticos diferentes. Los participantes con la educación parental y personal más baja tuvieron medias marginales más altas (envejecimiento

acelerado) en comparación con los participantes con la educación parental y personal más alta, y hubo poca evidencia de movilidad ascendente. Estas asociaciones se observaron con mayor frecuencia entre los participantes blancos de NH, mientras que se observaron menos para los participantes hispanos y negros de NH. Las circunstancias de la vida temprana pueden estar arraigadas biológicamente a través del envejecimiento epigenético, lo que también puede limitar los beneficios biológicos asociados con la propia educación.

Los estadounidenses negros sufren una menor esperanza de vida y muestran signos de envejecimiento acelerado en comparación con otros estadounidenses. Holloway et al (2023) investigaron las diferencias relacionadas con la raza en la edad epigenética en una muestra transversal de adultos jóvenes supuestamente sanos y encontraron factores estresantes acumulativos en todos los tipos de eventos y GrimAge Acceleration (GAA) para la raza (mayor en los participantes negros en comparación con los blancos). La puntuación total del Inventario de Adversidad Acumulativa (CAI) medió significativamente la relación entre la raza y la GAA. Esta diferencia se atribuyó a eventos más traumáticos, en particular traumas agresivos y muerte de seres queridos. Antes del desarrollo de una enfermedad crónica significativa, los individuos negros tienen una mayor edad epigenética en comparación con los participantes blancos y el aumento del estrés acumulativo y los eventos traumáticos pueden contribuir significativamente a esta diferencia de envejecimiento epigenético.

La brecha sexual en la esperanza de vida se ha estado reduciendo en algunos países durante las últimas 4-5 décadas; Sin embargo, en promedio, las mujeres aún viven más que los hombres. Kankaanpää et al (2022) examinaron el papel mediador de los factores del estilo de vida en la asociación entre el sexo y el envejecimiento biológico en adultos jóvenes y mayores en Finlandia. En comparación con las mujeres, los hombres eran biológicamente mayores y, en general, tenían hábitos de vida menos saludables. El efecto del sexo en el envejecimiento biológico estuvo mediado en parte por el índice de masa corporal y, en los gemelos mayores, por el tabaquismo. El sexo se asoció directamente con el envejecimiento biológico y la asociación fue más fuerte en los gemelos mayores. Kim et al (2023) investigaron las asociaciones de las experiencias adversas en la niñez (ACE) con los cambios en la aceleración de la edad epigenética (EAA), un biomarcador asociado con varios resultados de salud en adultos de mediana edad, en una población con demografía equilibrada de raza y sexo. El resultado primario consistió en los resultados de 5 mediciones de EAA basadas en la metilación del ADN que se sabe que están asociadas con el envejecimiento biológico y la salud a largo plazo: EAA intrínseca (IEAA), EAA extrínseca (EEAA), aceleración de PhenoAge (PhenoAA), aceleración de GrimAge (GrimAA) y ritmo de envejecimiento de Dunedin calculado a partir del epigenoma (DunedinPACE), medidos a los 15 y 20 años. Las ACE se asociaron con EAA entre los adultos de mediana edad después de controlar la demografía, el comportamiento y el estado socioeconómico.

La señalización lipídica está involucrada en la regulación de la longevidad. Liu et (2023) investigaron la relación entre los lípidos complejos y las métricas basadas en la metilación del ADN del envejecimiento biológico entre 4181 participantes del Estudio de Renania en Bonn, Alemania, y encontraron que los niveles más altos de especies moleculares pertenecientes a lípidos neutros, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositoles y dihidroceramidas se asociaron con un envejecimiento biológico más rápido, mientras que los niveles más altos de especies de lisofosfatidilcolina, hexosilceramida y lactosilceramida se asociaron con un envejecimiento biológico más lento. Las especies de ceramida, fosfatidilcolina y lisofosfatidiletanolamina con longitudes de cola de ácidos grasos impares se asociaron con un envejecimiento biológico más lento, mientras que aquellas con longitudes de cadena pares se asociaron con un envejecimiento biológico más rápido. El EWAS combinado con el análisis de vías funcionales reveló varios lípidos complejos asociados con el envejecimiento biológico como importantes reguladores de la longevidad conocida y de las vías relacionadas con el envejecimiento.

Envejecimiento y Longevidad

El envejecimiento es el destino natural de todas las especies; y el envejecimiento implica el declive de todas las funciones biológicas que en la juventud y la madurez alcanzaron un nivel máximo de eficiencia. La longevidad es una medida de supervivencia óptima escrita en el genoma de cada especie. La contribución de los factores genéticos a la esperanza de vida humana se estima en alrededor del 25-30%. En consecuencia, el objetivo de todo ser vivo debería ser que la esperanza de vida sea equivalente a la edad biológica que marca la longevidad de cada especie para minimizar el impacto negativo que los factores ambientales pueden tener en la vida real de cada individuo. La longevidad es una meta y el envejecimiento es un proceso, influenciado por factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

Una de cada 6 personas tendrá más de 65 años en 2050. La población de más de 80 años se triplicará hasta alcanzar los 426 millones, y la población mayor de 65 años se duplicará hasta alcanzar los 1500 millones, con las consiguientes cargas para las familias, los sistemas de salud y los sistemas de seguridad social. Algunas poblaciones privilegiadas muestran altas tasas de longevidad, como la población anciana de Bama, China, donde la proporción de centenarios es 5.7 veces mayor que el estándar internacional (Zhang et 2023). La longevidad y el envejecimiento son consecuencia de interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales, entre ellos la estructura genómica, la modulación epigenética, los patrones dietéticos, las condiciones de salud y los tratamientos médicos, el entorno natural, los oligoelementos, las condiciones geomagnéticas, la duración de la luz solar y muchos otros factores.

Hay más de 500 genes asociados a la longevidad. Ejemplos de variantes polimórficas, asociadas directa o indirectamente con la longevidad, son las siguientes: APOC-I rs4420638, FOXO3A (rs2764264, rs9400239, rs13217795, rs2802288, rs2802292, rs28002290, rs7762395, rs13220810) (variantes de longevidad excepcionales: rs2764264, rs9400239, rs13217795, rs2802288 y rs2802292), MGAT1 rs634501, APOA1 rs964184, SPTLC3 rs364585), APOE, CD36, CETP, SCARB1, LDLR y APOC3)(Zhang et 2023; Caruso et 2022).

En cuanto a la regulación epigenética de los genes relacionados con el envejecimiento y la longevidad, la metilación del ADN está directamente implicada en la regulación de algunos de estos genes, como H19, fructosa-6-fosfo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa (PFKFB4) y varios genes que codifican sirtuinas (Tang et 2020; Li et 2021; Zhang et 2020). Muchos factores ambientales afectan la metilación del ADN en genes relacionados con la edad. Por ejemplo, el ayuno y la radiación UV redujeron la viabilidad de las células RAW264.7, con cambios en 3 genes durante el ayuno (TOP2B, RNF13 y MRPL4) y en 4 genes después del tratamiento con UVC (TOP2B, RNF13, PKNOX1 y CREB5) (Andrawus et 2020).

Los factores genéticos y ambientales afectan la longitud de los telómeros. La longitud media de los telómeros disminuye con la edad porque la repetición en tándem de los telómeros "TTAGGG" se pierde durante la división celular. El acortamiento de los telómeros puede desencadenar una serie de fenómenos secundarios que favorecen el envejecimiento, como un mayor daño del ADN y la inestabilidad genómica, la senescencia celular y/o la apoptosis (Liu et 2022; Chakravarti et 2021).

Estudios recientes sobre los determinantes transgeneracionales de la longevidad postulan que la probabilidad de alcanzar una edad avanzada se transmite de padres a hijos de forma modesta, pero robusta. La herencia de la longevidad va acompañada de la herencia de la resiliencia individual. La resiliencia individual puede desarrollarse en la primera parte de la vida como respuesta a la adversidad y a las experiencias tempranas, dando lugar a una vía transgeneracional distinta de las trayectorias de clase social. Las nuevas teorías sobre la herencia de la longevidad deberían integrar nuevos conceptos sobre la susceptibilidad genómica, la fragilidad y la resiliencia, los eventos epigenéticos y la epidemiología social.

La variación en la tasa a la que los humanos envejecen puede tener su origen en eventos tempranos que actúan a través de las regiones genómicas que están influenciadas por dichos eventos y que posteriormente se relacionan con fenotipos de salud en etapas posteriores de la vida. El metiloma

regulado por el efecto del padre de origen (POE) incluye regiones enriquecidas por efectos de impronta controlados genéticamente (el tipo típico de POE) y regiones influenciadas por efectos ambientales asociados con los padres (el POE atípico). Esta parte del metiloma está fuertemente influenciada por eventos tempranos, lo que la convierte en una ruta potencial que conecta las exposiciones tempranas, el epigenoma y el envejecimiento. Cao et al (2023) probaron la asociación de los POE-CpG con exposiciones tempranas y posteriores y, posteriormente, con fenotipos relacionados con la salud y el envejecimiento adulto. Un análisis de asociación de todo el fenoma para el metiloma influenciado por POE utilizando GS:SFHS identificó 92 asociaciones de fenotipos de POE-CpG. La mayoría de las asociaciones son aportadas por los POE-CpG que pertenecen a la clase atípica, donde las asociaciones más fuertemente enriquecidas son con el envejecimiento (aceleración de DNAmTL), la inteligencia y los fenotipos de exposición al tabaquismo parental (materno). Una proporción de los POE-CpG atípicos forman redes de co-metilación (módulos) que están asociadas con estos fenotipos, y uno de los módulos asociados con el envejecimiento muestra una mayor conectividad de metilación dentro del módulo con la edad. Los POE-CpG atípicos también muestran altos niveles de heterogeneidad de metilación, pérdida rápida de información con la edad y una fuerte correlación con los CpG contenidos en los relojes epigenéticos. Estos resultados proporcionan nueva evidencia para la hipótesis del "desarrollo temprano del origen" para el envejecimiento en humanos.

El epigenoma puede envejecer y su capacidad reguladora de la expresión génica y su potencial capacidad de reversibilidad y reparación del daño genético pueden deteriorarse, lo que bien puede contribuir a acelerar el proceso de envejecimiento tisular con el consiguiente aumento del riesgo para la salud, con la aparición de enfermedades, mayor vulnerabilidad a invasiones infecciosas y alta vulnerabilidad al cáncer (Hovarth & Raj 2018; Pierce 2022).

Mavromatis et al (2023) utilizaron métodos multiómicos para integrar datos genómicos, transcriptómicos y metabolómicos e identificar asociaciones biológicas con cuatro medidas de aceleración de la edad epigenética y un fenotipo de longevidad humana que comprende la esperanza de vida, la esperanza de vida y la longevidad excepcional (longevidad multivariada). Mediante imputación transcriptómica, mapeo fino y análisis condicional, identificaron 22 asociaciones de alta confianza con la aceleración de la edad epigenética y siete con la longevidad multivariada. FLOT1, KPNA4 y TMX2 son genes nuevos y de alta confianza asociados con la aceleración de la edad epigenética. En paralelo, la aleatorización mendeliana del instrumento cis del genoma farmacológico asocia TPMT y NHLRC1 con el envejecimiento epigenético, lo que respalda los hallazgos de la imputación transcriptómica. La aleatorización mendeliana de la metabolómica identifica un efecto negativo del colesterol de lipoproteínas de baja densidad y las lipoproteínas asociadas en la longevidad multivariada, pero no en la aceleración de la edad epigenética. El análisis de enriquecimiento del tipo celular implica a las células inmunes y a los precursores en la aceleración de la edad epigenética y en la longevidad multivariada. La aleatorización mendeliana de seguimiento de los rasgos de las células inmunes sugiere que las subpoblaciones de linfocitos y las moléculas de superficie linfocíticas afectan la longevidad multivariada y la aceleración de la edad epigenética.

El hipotálamo actúa como árbitro que orquesta el envejecimiento sistémico a través de la señalización neuroinflamatoria. La menina desempeña papeles importantes en la neuroinflamación y el desarrollo cerebral. La señalización hipotalámica de la menina disminuye en ratones viejos, lo que se correlaciona con el envejecimiento sistémico y los déficits cognitivos. La restauración de la expresión de menina en el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) de ratones viejos prolonga la vida útil, mejora el aprendizaje y la memoria y mejora los biomarcadores del envejecimiento, mientras que la inhibición de la menina en el VMH de ratones de mediana edad induce un envejecimiento prematuro y acelera el deterioro cognitivo. La menina regula epigenéticamente las vías neuroinflamatorias y metabólicas, incluido el metabolismo de la D-serina. La reducción de menina asociada al envejecimiento provoca una liberación deficiente de D-serina por el circuito neuronal VMH-hipocampo, mientras que el suplemento de D-serina rescata el deterioro cognitivo en ratones viejos. La menina del VMH actúa como un regulador clave del envejecimiento sistémico y del deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento (Leng et 2023).

Envejecimiento epigenético

Todos los seres vivos experimentan un aumento de la entropía, que se manifiesta como una pérdida de información genética y epigenética. En la levadura, la información epigenética se pierde con el tiempo debido a la reubicación de las proteínas modificadoras de la cromatina en las roturas del ADN, lo que hace que las células pierdan su identidad, un sello distintivo del envejecimiento de la levadura. Utilizando un sistema llamado "ICE" (cambios inducibles en el epigenoma), Yang et al (2023) descubrieron que el acto de reparación fiel del ADN avanza el envejecimiento a nivel fisiológico, cognitivo y molecular, incluida la erosión del paisaje epigenético, la exdiferenciación celular, la senescencia y el avance del reloj de metilación del ADN, que puede revertirse mediante el rejuvenecimiento mediado por OSK. Estos datos son consistentes con la teoría de la información del

envejecimiento, que afirma que la pérdida de información epigenética es una causa reversible del envejecimiento.

El proceso de envejecimiento produce cambios epigenéticos significativos en todos los niveles de la organización de la cromatina y el ADN. Estos incluyen heterocromatina global reducida, remodelación y pérdida de nucleosomas, cambios en las marcas de histonas, hipometilación global del ADN con hipermetilación de islas CpG y la relocalización de factores modificadores de la cromatina. Estos cambios epigenéticos afectan la longevidad y pueden causar envejecimiento. Los cambios epigenéticos relacionados con la edad se pueden revertir con intervenciones como la expresión cíclica de los factores de reprogramación de Yamanaka (Kane y Sinclair 2019).

Aunque la senescencia inducida por oncogenes (OIS) es un potente mecanismo supresor de tumores, estudios recientes revelaron que las células podrían escapar de la OIS con características de células transformadas. Martínez-Zamudio et al (2023) demostraron un papel crítico para los factores de transcripción AP1 y POU2F2 en el escape del OIS e identificaron las cicatrices de cromatina asociadas a la senescencia (SACS) como una memoria epigenética del OIS detectable durante la progresión del cáncer colorrectal. Los niveles de POU2F2 ya están elevados en lesiones precancerosas y a medida que las células escapan del OIS, y su expresión y actividad de unión a elementos cis-reguladores se asocian con una menor supervivencia del paciente. POU2F2 podría explotar un paisaje potenciador precodificado necesario para el escape de la senescencia.

BRCA1 es un supresor tumoral con un modo de acción complejo. Las mutaciones hereditarias en BRCA1 predisponen a las portadoras al cáncer de mama, y los cánceres de mama espontáneos a menudo presentan defectos en la expresión de BRCA1. Sin embargo, la haploinsuficiencia o la supresión de la expresión de BRCA1 conduce a defectos en la reparación del ADN, lo que puede inducir respuestas de daño del ADN, lo que lleva a la senescencia. La mutación activadora o la sobreexpresión de la oncoproteína Her2 también son impulsores frecuentes del cáncer de mama. Sin embargo, la sobreactivación de Her2, que actúa a través de la oncoproteína RAS, también puede inducir la senescencia. Se cree que en estos tumores deben producirse defectos adicionales en la maquinaria supresora de tumores p53 y Rb para permitir un escape de la senescencia, permitiendo así el desarrollo del tumor. Aunque los cánceres de mama con mutaciones de BRCA1 suelen ser negativos a Her2, un porcentaje significativo de tumores positivos a Her2 también pierden su expresión de BRCA1. Se podría esperar que estos tumores $Her2^{+}/BRCA1^{-}$ tengan una barrera de senescencia particularmente alta que superar. Un importante efector de la senescencia de RAS es la proteína NORE1A, que puede modular tanto p53 como Rb. Es un efector esencial de la senescencia de la oncoproteína RAS y a menudo se regula a la baja en los tumores de mama por la metilación del promotor. NORE1A forma un complejo endógeno regulado por Her2/RAS con BRCA1 en los sitios de detención de la horquilla de replicación. La supresión de NORE1A bloquea la inducción de la senescencia causada por la inactivación de BRCA1 y la activación de Her2. Por lo tanto, NORE1A forma un complejo supresor de tumores con BRCA1. Su inactivación epigenética frecuente puede facilitar la transformación del cáncer de mama mediado por $Her2^{+}/BRCA1^{-}$ al suprimir la senescencia (Nelson et 2023).

Metilación del ADN

La metilación del ADN desempeña un papel mecanístico en el envejecimiento. Los relojes epigenéticos, que miden los cambios en unos pocos cientos de sitios CpG específicos, pueden predecir con precisión la edad cronológica en una variedad de especies. Estos relojes son actualmente los mejores biomarcadores para predecir la mortalidad en humanos. Los efectos del envejecimiento en el metiloma se han caracterizado en una amplia variedad de tejidos de humanos y ratones. Una pequeña fracción (~2%) de los sitios CpG muestran cambios relacionados con la edad, ya sea hipermetilación o hipometilación con el envejecimiento. Si bien solo una pequeña fracción de las citosinas en el genoma muestra cambios en la metilación del ADN con la edad, esto representa de 2 a 3 millones de citosinas en el genoma. Estudios para comparar el efecto del envejecimiento en la metilación del ADN en ratones macho y hembras y humanos encontraron que >95% de los cambios relacionados con la edad en la metilación del ADN en el hipocampo eran sexualmente divergentes (la metilación no difería entre machos y hembras a una edad temprana, pero los cambios relacionados con la edad ocurrieron en un sexo pero no en el otro). Los cambios relacionados con la edad en la

metilación del ADN tienden a ser enriquecidos y subrepresentados en contextos genómicos específicos, con algunas similitudes entre tejidos y especies. La evidencia más sólida de que los cambios relacionados con la edad en la metilación del ADN juegan un papel en el envejecimiento proviene de estudios de intervenciones antienvejecimiento (restricción calórica, enanismo y tratamiento con rapamicina) en ratones. Estas intervenciones antienvejecimiento desaceleran los relojes epigenéticos y revierten/previenen del 20 al 40% de los cambios relacionados con la edad en la metilación del ADN (Unnikrishnan et 2019).

Las especies de mamíferos presentan una amplia gama de longevidades. Se han identificado posiciones metiladas diferencialmente asociadas al envejecimiento (aDMP) en humanos y ratones. Se trata de sitios CpG en los que la dinámica de la metilación del ADN muestra correlaciones significativas con la edad. Lowe et al plantearon la hipótesis de que las aDMP son panmamíferas y constituyen una lectura molecular dinámica de la variación de la longevidad entre diferentes especies de mamíferos. Un análisis integrado a gran escala de las aDMP en seis mamíferos diferentes revela una fuerte relación negativa entre la tasa de cambio de los niveles de metilación en las aDMP y la longevidad.

El envejecimiento es un proceso biológico vinculado a patrones y cambios específicos en el epigenoma. La variación relacionada con la edad en el metiloma del ADN puede reflejar una modulación ambiental acumulativa del epigenoma que podría afectar la inestabilidad epigenómica y la supervivencia de forma diferencial según el sexo. Tan et al (2021) realizaron estudios de asociación de epigenoma estratificado por sexo sobre la discordancia de metilación de ADN intrapares relacionada con la edad en 492 gemelos de 56 a 80 años e identificaron 3084 CpG que mostraban una mayor variabilidad de metilación con la edad en gemelos masculinos, pero no se encontró ningún sitio significativo en gemelas femeninas. Los genes vinculados a los CpG identificados se enriquecieron significativamente en vías de señalización, funciones neurológicas, ensamblaje de la matriz extracelular y cáncer. 264 CpG mostraron una asociación significativa con el riesgo de muerte en gemelos masculinos. En gemelas femeninas, 175 de los CpG descubiertos masculinos también mostraron una correlación no aleatoria con la mortalidad. La comparación intrapares mostró que la mayoría de los CpG descubiertos tienen una metilación más alta en los gemelos más longevos, lo que sugiere que la pérdida de metilación del ADN durante el envejecimiento contribuye a un mayor riesgo de muerte, que es más pronunciado en gemelos masculinos. La inestabilidad epigenómica relacionada con la edad en el metiloma del ADN es más evidente en los hombres que en las mujeres y puede afectar la supervivencia individual y contribuir a las diferencias sexuales en la esperanza de vida humana.

Marttila et al (2015) investigaron si la esperanza de vida de los padres está asociada con el perfil de metilación del ADN en nonagenarios. Un modelo de regresión, ajustado por las diferencias en las proporciones de células sanguíneas, identificó 659 sitios CpG donde el nivel de metilación estaba asociado con la esperanza de vida paterna. Sin embargo, no se observó asociación entre la esperanza de vida materna y la metilación del ADN. Los 659 sitios CpG asociados con la esperanza de vida paterna se enriquecieron fuera de las islas CpG y se ubicaron en genes asociados con el desarrollo y la morfogénesis, así como con la señalización celular. La mayor diferencia en el nivel de metilación entre la progenie de los padres de vida más corta y de vida más larga se identificó para los sitios CpG que se asignan a CXXC5. El nivel de metilación en tres genes Notch (NOTCH1, NOTCH3 y NOTCH4) también se asoció con la esperanza de vida paterna. Los sitios CpG identificados podrían representar una forma de herencia epigenética intergeneracional.

La metilación del ADN en el genoma humano se establece y se mantiene mediante las metiltransferasas del ADN (DNMT). Las isoformas de DNMT muestran una expresión diferencial por linaje celular y durante el desarrollo. El análisis de 13 isoformas de DNMT en células HEK293T mostró un aumento de la metilación en 43 405 sitios CpG, con la expresión de DNMT3A2, DNMTΔ3B4 y

DNMTΔ3B2 asociada con el mayor impacto. La metilación *de novo* se produjo principalmente en regiones abiertas y en *loci* con niveles de metilación intermedios; el 53% de los *loci* metilados de forma diferencial mostraron especificidad hacia una única subfamilia de DNMT, principalmente DNMTΔ3B y DNMT3A, y el 39% hacia una única isoforma. Estos *loci* se enriquecieron significativamente en vías relacionadas con el desarrollo neuronal (DNMTΔ3B4), la homeostasis del calcio (DNMTΔ3B3) y el transporte de iones (DNMT3L). Los elementos repetitivos no mostraron una sensibilidad diferencial a los DNMT sobreexpresados, pero la hipermetilación de los elementos Alu se asoció con su edad evolutiva después de la sobreexpresión de DNMT3A2, DNMT3B1, DNMT3B2 y DNMT3L. Se observó metilación diferencial en 121 de los 353 *loci* asociados con el modelo de envejecimiento del "reloj epigenético" de Horvath, con 51 que mostraban especificidad de isoformas, y se asoció con una reducción de la edad epigenética de 5 a 15 años después de la sobreexpresión de siete isoformas (Sae-Lee et 2022).

La remodelación epigenética es una de las características principales del proceso de envejecimiento. La metilación del ADN de las islas CpG ELOVL2 y FHL2 se correlaciona con la edad en sangre completa. Los estudios sobre la hipermetilación asociada a la edad de ELOVL2 y FHL2 mostraron que la metilación de ELOVL2 es diferente en cultivos primarios de fibroblastos dérmicos de donantes de diferentes edades. La mayoría de los tejidos muestran hipermetilación de ELOVL2 y FHL2 con la edad. La hipermetilación de ELOVL2 no se encuentra en tejidos con una tasa de replicación muy baja. La hipermetilación de ELOVL2 está asociada con la replicación celular *in vitro* en lugar de con la senescencia. La metilación de los dos *loci* no está asociada con la longevidad/mortalidad, pero la metilación de ELOVL2 está asociada con el estado de citomegalovirus en nonagenarios, lo que podría ser informativo sobre un mayor número de eventos de replicación en una fracción de células de sangre completa. La metilación de ELOVL2 es un marcador de las divisiones celulares que ocurren durante el envejecimiento humano.

El avance de la edad afecta progresivamente el riesgo y la gravedad de las enfermedades crónicas. También modifica el epigenoma, con cambios en la metilación del ADN, debido tanto a la deriva aleatoria como a la variación dentro de *loci* funcionales específicos. El estudio de los metilomas del ADN de todo el genoma de sangre periférica identificó 71 regiones metiladas diferencialmente asociadas con la edad dentro de los bloques de desequilibrio de ligamiento de los SNP del catálogo de estudios de asociación del genoma completo del NIH. Estas regiones metiladas diferencialmente asociadas con la edad también muestran un marcado enriquecimiento de potenciadores y promotores equilibrados en múltiples tipos de células.

En ratones hembra pertenecientes a la familia BXD de longevidad, Mozhui et al (2022) encontraron que la dieta rica en grasas aumenta los cambios relacionados con la edad y que la entropía aumenta con la edad. Las cepas BXD de vida más larga tenían una entropía comparativamente menor a una edad determinada. Dos *loci* genéticos modulan la aceleración de la edad epigenética (EAA): uno en el cromosoma (Chr) 11 que abarca la región oncogénica Erbb2/Her2, y el otro en Chr19 que contiene un grupo de citocromo P450. Ambos *loci* albergan genes asociados con la EAA en humanos, incluidos STXBP4, NKX2-3 y CUTC. Los análisis del transcriptoma y del proteoma revelaron correlaciones con las vías de oxidación-reducción, metabólicas y de respuesta inmunitaria.

La trayectoria epigenética de los perfiles de metilación del ADN tiene una relación no lineal con el tiempo, lo que refleja cambios rápidos en la metilación del ADN en etapas tempranas de la vida que se desaceleran progresivamente con la edad. El análisis del pseudotiempo se puede aplicar a la metilación del ADN en la sangre y el tejido cerebral humanos y está altamente correlacionado con los estados epigenéticos descritos por el marcapasos epigenético. La trayectoria pseudotemporal se puede modelar con respecto al tiempo, utilizando una suma de dos exponenciales, con coeficientes cercanos a las escalas de tiempo de la mortalidad humana asociada a la edad (Lapborisuth et 2022).

Tharakan et al (2020) caracterizaron los metilomas del ADN de las personas e identificaron sitios de ADN en los que el porcentaje de metilación era sistemáticamente diferente con la edad. Los autores probaron la hipótesis de que los cambios en el porcentaje de metilación en los mismos sitios de ADN ocurren longitudinalmente para los mismos sitios de ADN en los mismos sujetos e identificaron seis

regiones metiladas diferencialmente en las que el porcentaje de metilación mostró cambios longitudinales robustos en la misma dirección. La naturaleza de los sitios de unión del factor de transcripción en la proximidad de estas regiones metiladas diferencialmente sugiere que estos cambios de metilación asociados a la edad reflejan la modulación de dos mecanismos biológicos: el complejo represor polycomb 2, un complejo proteico que trimetila la histona H3 en la lisina 27, y el represor transcripcional factor de unión a CCCTC o CTCF, ambos reguladores de la arquitectura de la cromatina. Se ha informado que los cambios en los patrones de metilación del ADN son uno de los sellos distintivos del envejecimiento. Kaushik et al (2023) exploraron las variaciones generales y específicas por sexo en los patrones globales de metilación del ADN con la edad en el norte de la India. El análisis de correlación general reveló una tendencia inversa débil entre la metilación global del ADN y la edad. Se encontró que los niveles globales de metilación del ADN eran bastante estables hasta los 60 años de edad, seguidos de una disminución en el grupo de edad de más de 60 años. No se observaron diferencias significativas en los patrones de metilación del ADN entre hombres y mujeres.

Una función principal de la metilación del ADN en los genomas de los mamíferos es reprimir los elementos transponibles (ET). La pérdida generalizada de metilación que se observa comúnmente en las células cancerosas da como resultado la pérdida de la represión epigenética de los ET. El proceso de envejecimiento se caracteriza de manera similar por cambios en el metiloma. Para evaluar la regulación epigenética de los ET en el envejecimiento, Senapati et al (2023) analizaron la metilación del ADN en las células epiteliales luminales mamarias humanas (LEps), un linaje celular clave implicado en los cánceres de mama relacionados con la edad en mujeres jóvenes y mayores. Varias subfamilias de ET funcionan como elementos reguladores en las LEps normales, y un subconjunto de estas muestran cambios de metilación consistentes con la edad. Los cambios de metilación en estos ET ocurrieron en sitios de unión de factores de transcripción específicos del linaje, lo que es consistente con la pérdida de la especificidad del linaje. Mientras que los TE exhibieron principalmente pérdida de metilación, las islas CpG (CGI) que son objetivos del complejo represor Polycomb 2 (PRC2) muestran una ganancia de metilación en células envejecidas. Muchos TE con pérdida de metilación en LEps envejecidas tienen evidencia de actividad reguladora en muestras de cáncer de mama. Los cambios de metilación en los TE afectan la regulación de los genes asociados con los cánceres de mama luminales. El envejecimiento conduce a cambios de metilación del ADN en los TE que socavan el mantenimiento de la especificidad del linaje, lo que aumenta potencialmente la susceptibilidad al cáncer de mama.

Los elementos transponibles (TE) constituyen una gran parte del genoma humano. La desregulación de los TE está involucrada en varias enfermedades humanas, incluidas las enfermedades relacionadas con la edad y el cáncer. La detección de TE por parte del sistema inmunológico podría inducir respuestas inmunes innatas, inflamación crónica y enfermedades posteriores relacionadas con la edad. La inflamación, el envejecimiento y los carcinógenos exógenos podrían desencadenar la regulación positiva de los TE en células precancerosas. El aumento de la inflamación podría mejorar la plasticidad epigenética y la regulación positiva de los TE de desarrollo temprano, lo que reconecta las redes transcripcionales y otorga la ventaja de supervivencia a las células precancerosas. Los TE regulados positivamente podrían inducir la inestabilidad del genoma, la activación de oncogenes o la inhibición de los supresores tumorales y la consiguiente iniciación y progresión del cáncer (Mosaddeghi et 2023).

Los cambios epigenéticos de los elementos repetitivos del ADN, incluidas las secuencias de elementos transponibles (TE), están asociados con la senescencia replicativa de los fibroblastos. La metilación del ADN de todo el genoma de células endoteliales humanas senescentes jóvenes y replicativas (HUVEC) muestra mayores niveles de secuencias desmetiladas en células senescentes. Ramini et al (2022) alinearon los sitios CpG individuales más significativamente desmetilados con el genoma de referencia y anotaron su localización dentro de las secuencias TE y encontraron una hipometilación significativa de secuencias pertenecientes a las subfamilias L1M, L1P y L1HS del elemento intercalado largo (LINE-1 o L1). Para verificar la hipótesis de que la desmetilación de L1 podría estar asociada con una mayor transcripción/activación de L1 y/o elementos Alu (retroelementos no autónomos que generalmente dependen de las secuencias L1 para la transcripción inversa y la retrotransposición), los autores cuantificaron los niveles de expresión de ARN tanto de L1 (elementos L1 genéricos o L1PA2 específico

del sitio en el cromosoma 14) como de elementos Alu en HUVEC jóvenes y senescentes y fibroblastos dérmicos humanos (NHDF). La expresión de ARN de las secuencias Alu y L1 aumentó significativamente tanto en las HUVEC senescentes como en las NHDF, mientras que la transcripción de ARN de L1PA2 en el cromosoma 14 no se moduló significativamente en las células senescentes. Se encontró una mayor cantidad de copias de ADN de TE en el citoplasma de las HUVEC senescentes y de las NHDF. Estos resultados respaldan la hipótesis de que los TE, que aumentan significativamente en las células senescentes, podrían retrotranscribirse a secuencias de ADN.

El papel de los elementos transponibles (TE) es una cuestión importante que debe abordarse adecuadamente en la biología del envejecimiento. Las interacciones de los TE con la recombinación, replicación, reparación y regulación cromosómica, así como la capacidad de los TE para mantener un equilibrio entre su propia actividad y represión, la participación de los TE en la creación de genes nuevos o alternativos, la expresión de ARN codificante/no codificante, el papel en el daño del ADN y la modificación de las redes reguladoras, la contribución de los TE desreprimidos a los efectos dependientes de la edad en células/tejidos individuales, la actividad de transposición en respuesta a factores estresantes y la expresión de TE en la disminución de la longevidad son aspectos complejos del envejecimiento que merecen mayor aclaración (Yushkova y Moskalev 2023).

Modificaciones de histonas

La senescencia celular es un estado de proliferación celular limitada durante una respuesta al estrés o como parte de un proceso programado. Cuando una célula senescente deja de dividirse, el mantenimiento de la actividad metabólica contribuye al mantenimiento de la homeostasis celular. En este proceso, el ciclo celular se detiene en la fase G0/G1. La proteína p16INK4A es un regulador clave de este proceso a través de su función de inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDKI). La expresión del gen CDKI 2A (CDKN2A)/p16 está regulada por la metilación del ADN y la acetilación de histonas. Las sirtuinas (SIRT) son desacetilasas dependientes del dinucleótido de nicotinamida (NAD^+) que tienen propiedades que previenen enfermedades y revierten ciertos aspectos del envejecimiento (como enfermedades inmunitarias, metabólicas y cardiovasculares). La activación y represión transcripcional del gen CDKN2A/p16 se acompañaron de la deposición selectiva y la eliminación de la acetilación de histonas durante la senescencia de las células MRC5. Se demostró el enriquecimiento de H3K9Ac y H3K18Ac en células con un fenotipo senescente concomitante con la sobreexpresión del gen CDKN2A/p16 en comparación con el fenotipo no senescente. La presencia de H3K18Ac en células MRC5 con inactivación de la desacetiltransferasa SIRT7 permitió la activación del promotor CDKN2A/p16. SIRT7 sirvió como un componente crítico de un mecanismo epigenético involucrado en la senescencia mediada por el gen CDKN2A/p16.

La histona desacetilasa Sirtuin 1 (SIRT1) está vinculada a la actividad de p53. SIRT1 desacetila p53 de una manera dependiente de NAD^+ para inhibir la actividad de transcripción de p53. La vía SIRT1-p53 está involucrada en el envejecimiento celular, el cáncer y la reprogramación. La vía reguladora SIRT1-p53-LDHA-Myc y la red reguladora miR-34a-Let7 conforman un ciclo de retroalimentación positiva que controla el ciclo celular, el metabolismo, la proliferación, la diferenciación y las modificaciones epigenéticas. La expresión de SIRT1 se reduce como un mecanismo de protección contra la oncogénesis y para el mantenimiento de la homeostasis tisular. La activación de SIRT1 en células envejecidas responde al daño del ADN para proteger a las células de la apoptosis o senescencia dependiente de p53.

El envejecimiento es impulsado por alteraciones temporales de la cromatina que promueven un estado celular refractario y comprometen la identidad celular. Utilizando un enfoque multiómico integrado y la primera visualización directa de la cromatina envejecida, Yang et al (2023) encontraron que, a nivel global, las células viejas muestran una amplia heterocromatinización y supresión transcripcional impulsadas por H3K27me3. A nivel local, la pérdida específica del sitio de H3K27me3 sobre los promotores de genes que codifican factores de transcripción del desarrollo conduce a la expresión de marcadores que de otro modo no serían de los hepatocitos. La regeneración hepática revierte los patrones de H3K27me3 y rejuvenece múltiples aspectos moleculares y fisiológicos del hígado envejecido.

La senescencia de los colangiocitos, regulada por el factor de transcripción protooncogén 1 ETS (ETS1), es una característica patogénica de la colangitis esclerosante primaria (CEP). La lisina 27 de

la histona 3 se acetila en los *loci* asociados a la senescencia. Los lectores epigenéticos, las proteínas bromodominio y dominio extraterminal (BET), se unen a las histonas acetiladas, reclutan factores de transcripción e impulsan la expresión génica. Las proteínas BET interactúan con ETS1 para impulsar la expresión génica y la senescencia de los colangiocitos. El tejido de pacientes con CEP y un modelo de CEP de ratón exhibió un aumento de la proteína BRD2 y 4 de los colangiocitos en comparación con los controles sin enfermedad. Los NHCsen exhibieron un aumento de BRD2 y 4, mientras que los PSCDC exhibieron un aumento de la proteína BRD2 en relación con los colangiocitos humanos normales (NHC). La inhibición de BET en los NHC inducidos experimentalmente a la senescencia (NHCsen) y en los colangiocitos derivados de pacientes con colangitis esclerosante primaria (PSCDC) redujo los marcadores de senescencia e inhibió el secretoma fibroinflamatorio. ETS1 interactuó con BRD2 en NHCsen, y la depleción de BRD2 disminuyó la expresión de p21 de NHCsen. Los inhibidores de BET redujeron la senescencia, la expresión del gen fibroinflamatorio y la fibrosis en los modelos de ratón alimentados con 3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidrocolidina y $Mdr2^{-/-}$. BRD2 es un mediador esencial del fenotipo de los colangiocitos senescentes y es un objetivo terapéutico potencial para los pacientes con colangitis esclerosante primaria.

Los machos muestran una esperanza de vida más corta y más déficits cognitivos en las poblaciones humanas que envejecen. En los mamíferos, el cromosoma X está enriquecido con genes neuronales y es una fuente importante de diferencia sexual biológica, en parte, porque los machos muestran una expresión reducida de factores X seleccionados (XY). Si bien cada sexo (XX y XY) alberga un cromosoma X activo debido a la inactivación del cromosoma X en las hembras, algunos genes, como Kdm6a, escapan al silenciamiento transcripcional en las hembras, lo que da como resultado niveles de transcripción más bajos en los machos. Kdm6a es una histona desmetilasa conocida (H3K27me2/3) con múltiples dominios funcionales que está vinculada con la plasticidad sináptica y la cognición. Shaw et al (2023) utilizaron la sobreexpresión mediada por lentivirus del factor X en el hipocampo de ratones machos envejecidos y probaron su cognición y comportamiento en el laberinto acuático de Morris, y descubrieron que el aumento agudo de Kdm6a, en una forma sin función de desmetilasa, mejoraba selectivamente el aprendizaje y la memoria, en el cerebro XY envejecido, sin alterar la actividad total o las medidas similares a la ansiedad.

La actividad de la glutamato deshidrogenasa (GDH) aumenta significativamente en ratones envejecidos y fibroblastos diploides humanos senescentes. Esta potenciación enzimática está asociada con la desrepresión de la GDH a partir de su modificación funcionalmente supresora de la ribosilación de ADP catalizada por la ADP-ribosiltransferasa/desacetilasa SIRT4 dependiente de NAD. Una serie de análisis de transcripción condujeron a la identificación de FOXQ1, un factor de transcripción (TF) de la familia forkhead, responsable del mantenimiento de los niveles de expresión de SIRT4 en células juveniles. Sin embargo, este eje metabólicamente equilibrado FOXQ1-SIRT4-GDH se desplaza en la senescencia con expresiones decrecientes graduales de FOXQ1 y SIRT4 y una actividad elevada de la GDH. La inhibición farmacológica de GDH suprime la transcripción aberrantemente activada de IL-6 e IL-8, dos actores principales en el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), y esta acción está asociada mecanísticamente con el borrado de las marcas represivas H3K9me3 (trimetilación de la lisina 9 en la histona H3) en los promotores de IL-6 e IL-8, debido al requerimiento de ácido α-cetoglutárico (α-KG) de la reacción de la glutamato deshidrogenasa mediada por GDH como cofactor para la desmetilación de histonas.

ARN no codificante

Los ARN no codificantes (ARNnc) se transcriben de forma ubicua en más del 75% del genoma. Hasta el 2% de los ARN codificantes de proteínas se transcriben en genomas de mamíferos, mientras que el resto se clasifica como ARN no codificantes (ARNnc). Estos ARNnc se conocían anteriormente como “ruido” transcripcional y se dividían en dos clases: ARNnc de mantenimiento y reguladores. A nivel de traducción, se cree que los miRNA son reguladores negativos de la expresión génica. Un único miRNA

puede controlar muchos genes diana al mismo tiempo, ya sea dentro de una única ruta o a través de diferentes vías. Los lncRNA regulan las expresiones génicas diana interactuando con proteínas diana críticas a través de sus estructuras de orden superior. La mayoría de los lncRNA se transcriben a partir de promotores con una baja proporción de dinucleótidos CpG. Los lncRNA funcionan como numerosos reguladores de diversas maneras: (i) como modificadores de la cromatina, los lncRNA reclutan varias histonas y metiltransferasas de ADN para inactivar el área de inactivación cromosómica (lncRNA-p21, HOTAIR y XIST); (ii) actúan como "señuelos" o "guías", dirigiendo varios represores/activadores transcripcionales para que se unan a elementos reguladores del ADN; (iii) los lncRNA participan en la inactivación del cromosoma X y están involucrados en la biología del envejecimiento (Sherazi et 2023). Se cree que el daño del ADN, la desestabilización cromosómica, el desgaste de los telómeros, la activación de oncogenes, la disfunción mitocondrial, así como los factores estresantes relacionados con el ciclo celular, desencadenan la senescencia en células no transformadas. Como los cambios en la expresión genética impulsan la senescencia que conduce al envejecimiento, los lncRNA juegan un papel esencial en el proceso de envejecimiento al controlar la expresión del ADN en todos los niveles (Sherazi et 2023). Los telómeros son estructuras nucleoproteicas defensivas que contienen repeticiones bicatenarias 5'-TTAGGG-3' que terminan en la protrusión 3' de salientes monocatenarios ricos en G en el extremo de los cromosomas, manteniendo la estabilidad del genoma en los extremos de los cromosomas. Los telómeros transcriben lncRNA a partir de secuencias subteloméricas llamadas ARN que contiene repeticiones teloméricas (TERRA). Estas moléculas de lncRNA se caracterizan por repeticiones 5'-(UUAGGG)-3 en el extremo 3' y están involucradas en el mantenimiento y la regulación de la homeostasis de los telómeros al controlar la sobreexpansión de la longitud telomérica. La expresión subóptima de TERRA causa pérdida constitutiva de heterocromatina, acortamiento de salientes ricos en G, formación de múltiples extremos teloméricos e incluso pérdida completa de telómeros. Además de TERRA, otros lncRNA involucrados en la regulación de la telomerasa y la estabilidad genómica incluyen los siguientes: TERC (alarga los telómeros), tdilncRNA (protege el extremo y la longitud de los cromosomas, previene el daño al ADN), tDDRNA (activa la respuesta al daño del ADN), SAL-RNA (retrasa la senescencia celular) y ERIC (restringe la apoptosis) (Sherazi et 2023). Según un excelente estudio de Sherazi y colaboradores (2023), los lncRNA implicados en procesos relacionados con la edad incluyen los siguientes: (i) lncRNA en el control epigenético: Xist (impide que Pol II acceda al cromosoma X inactivado, para detener la transcripción de genes diana), H-19 (implicado en la expresión génica, controlando así el crecimiento y la expansión celular), Kncnq1ot1 (recluta metiltransferasas de ADN para el silenciamiento transcripcional de genes), Airns (silenciamiento de igf2R, un gen implicado en la senescencia y el envejecimiento celular), ecCEBPA (silencia el gen C/EBP implicado en la inhibición del crecimiento celular), pRNA (posible asociación con niveles reducidos de rRNA en el envejecimiento), PTENpg1-AS (la isoforma alfa controla la transcripción del gen PTEN mientras que β regula la estabilidad de la proteína PTEN; una anomalía en la expresión de PTENpg1-AS detiene el ciclo celular), KCNQ1OT1 (ARN antisentido Kcnq1ot1; se ha descubierto que la supresión de este lncRNA provoca la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como la diabetes y el cáncer), ANRIL (bloquea genes implicados en la senescencia celular), ANRASSF1 (controla la expresión del gen RASSF1, que está implicado en la apoptosis y la detención del ciclo celular después de un daño en el ADN), PINT (regula la expresión de proteínas implicadas en MAPK, p53 y TGF-β para controlar la senescencia y el envejecimiento), BORDERLINE (evita que la heterocromatina pericentromérica se propague a la eucromatina vecina); (ii) lncRNA en proteostasis: HULC (promueve la tumorigénesis), MEG3 (evita tumorigénesis), GAS5 (implicado en la detención del crecimiento celular y la inhibición de la proliferación), PANDA (el daño del ADN induce PANDA que suprime el daño del ADN asociado con la apoptosis), Gadd7 (inducido por el daño del ADN, regula el ciclo celular en el punto de control G1/S), HOTAIR (previene la senescencia celular empleando la vía de ubiquitinación que previene la senescencia celular al impedir que los objetivos Snurportin-1 y Ataxin-1 se descompongan), AS Uchl1 (regula positivamente la expresión de UCHL1, una proteína implicada en la inducción de la senescencia), LincRNA-p21 (regula las proteínas implicadas en la proliferación celular, la senescencia y la apoptosis); (iii) lncRNA en la actividad de las células madre: AK028326 (promueve la diferenciación de células madre mesenquimales), ES1, ES2 y ES3 (promueven la neurogénesis), Linc-ROR (al funcionar como un ARN endógeno competitivo (ceRNA), linc-ROR regula la diferenciación de los osteoblastos), Evx1as y Hoxb5/6as (ambos ncRNA podrían desempeñar un

papel funcional en la modulación epigenética de los *loci* homeóticos durante la diferenciación de células madre embrionarias (ES)); (iv) ARNm lnc en la proliferación celular: MALAT1 (controla la progresión del ciclo celular regulando la fase G1), ANRIL (mantiene el estado proliferativo de las células suprimiendo la transcripción de INK4a), NcRNACCND1 (modula la actividad de las proteínas CDK que participan en la transición de la fase G1/S), SRA (inhibe la expresión de los inhibidores de CDK cdki p21 y p27 y fosforila CDK facilitando así la transición de las células de la fase G1 a la S), HEIH (inhibe los inhibidores de CDK como p16, p21 y p27), HULC (inhibe el inhibidor de CDK p18), Gadd7 (participa en la degradación del ARNm CDK6, un regulador clave en la transición G1/S, contribuyendo así a la muerte celular relacionada con el estrés oxidativo), UCA1 (aumenta la proliferación celular, oncogén conocido implicado en la tumorigénesis), eRNA (regulación de la transcripción de los genes p53 que afectan al crecimiento celular), H19 (promueve la supervivencia y proliferación celular, reconocido como un factor importante en la regeneración del músculo esquelético), MEG3 (regula la progresión normal de las células y previene la tumorigénesis); (v) lncRNA en la comunicación intercelular: 17A (posible papel en la neurodegeneración al interferir con la transducción intercelular de los receptores GABA B2), Lethe (modula la expresión del gen NOX2 a través de la señalización NFκB para controlar la formación de ROS FB en macrófagos), THRIL (forma un complejo de ribonucleoproteína (RNP) con hnRNPL para inducir TNFα, desempeñando así un papel importante en las respuestas inflamatorias), Lnc-IL7R (implicado en la inflamación celular inducida por LPS), TUC339 (regula la polarización M1/M2 de los macrófagos controlando la producción de marcadores M (IL-4)), Tie-1as (se une al ARNm tie-1 y controla los niveles de transcripción tie-1, lo que provoca anomalías particulares en las uniones de contacto de las células endoteliales) (Sherazi et 2023).

Relojes epigenéticos y aceleración del envejecimiento

La edad epigenética, como el grado de envejecimiento de un individuo basado en patrones de metilación del ADN, está asociada con una serie de factores que incluyen la dieta, el estilo de vida, la genética y la enfermedad. Individuos de la misma edad cronológica muestran diferentes tasas de envejecimiento biológico. Se han propuesto varias medidas de la edad biológica que aprovechan los cambios relacionados con la edad en los perfiles de metilación del ADN. Estas medidas incluyen cinco "relojes epigenéticos" que proporcionan un índice de cuánto difiere la edad biológica de un individuo de su edad cronológica en el momento de la medición. Los cinco relojes abarcan predictores basados en la metilación de la edad cronológica (HorvathAge, HannumAge), la mortalidad por todas las causas (DNAm PhenoAge, DNAm GrimAge) y la longitud de los telómeros (DNAm Telomere Length). Una sexta medida epigenética del envejecimiento se diferencia de estos relojes en que actúa como un velocímetro que proporciona una medición de un solo punto de tiempo del ritmo del envejecimiento biológico de un individuo. Esta medida del envejecimiento se denomina DunedinPoAm. Hillary et al (2020) probaron la asociación entre estas seis medidas epigenéticas del envejecimiento y la prevalencia e incidencia de las principales causas de carga de enfermedad y mortalidad en países de alto ingreso. DNAm GrimAge predijo la incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) clínicamente diagnosticada, diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica después de 13 años de seguimiento. DunedinPoAm predijo la incidencia de EPOC y cáncer de pulmón. DNAm PhenoAge predijo la incidencia de diabetes tipo 2. DNAm Telomere Length se asoció con la incidencia de cardiopatía isquémica. DNAm GrimAge se asoció con la mortalidad por todas las causas, la prevalencia de EPOC y las medidas de espirometría al inicio del estudio. Las medidas epigenéticas del envejecimiento pueden tener utilidad en entornos clínicos para complementar los métodos de referencia para la evaluación y el manejo de enfermedades.

Los relojes epigenéticos, desarrollados a partir de datos de metilación del ADN, se han utilizado ampliamente para cuantificar el envejecimiento biológico en múltiples tejidos/células. Sin embargo, muchos relojes epigenéticos existentes están débilmente correlacionados entre sí, lo que sugiere que pueden capturar diferentes procesos biológicos. Liu et al (2020) utilizaron datos multiómicos de diversos tejidos/células humanas para identificar características compartidas en once relojes epigenéticos existentes. A pesar de la sorprendente falta de superposición en los CpG, el análisis multiómico ilustró cinco relojes (Horvath1, Horvath2, Levine, Hannum y Lin) que comparten asociaciones transcripcionales conservadas en monocitos $CD14^{+}$ purificados y corteza prefrontal dorsolateral. Las vías enriquecidas en la asociación transcripcional compartida sugirieron vínculos

entre el envejecimiento epigenético y el metabolismo, la inmunidad y la autofagia. Se aceleraron dos relojes (Levine y Lin) de acuerdo con dos características distintivas del envejecimiento: la senescencia celular y la disfunción mitocondrial. Un meta-reloj mostró una mejor predicción de la mortalidad y las características distintivas del envejecimiento que los relojes individuales.

La edad epigenética ahora se puede extrapolar a partir de uno de varios relojes epigenéticos, que se basan en cambios relacionados con la edad en los niveles de metilación del ADN en sitios CpG múltiples específicos. Se ha demostrado que el envejecimiento acelerado, calculado a partir de la discrepancia entre la edad cronológica y la edad epigenética, predice la tasa de morbilidad y mortalidad. Utilizando el reloj epigenético original de Horvath, Shahal et al (2022) identificaron varios sitios CpG vinculados a genes distintos que explican cuantitativamente gran parte de la variabilidad interpersonal en el envejecimiento epigenético, siendo los sitios CpG relacionados con la secretagogina y la malina los más variables. La misma edad epigenética en diferentes sujetos puede ser resultado de un tamaño de contribución variable de los mismos sitios CpG a la edad epigenética total. Los sitios CpG más variables son responsables del envejecimiento epigenético acelerado y desacelerado, en relación con la edad cronológica. De los 353 sitios CpG que forman la base de la edad epigenética de Horvath, se encontraron los sitios CpG que son responsables del envejecimiento epigenético acelerado y desacelerado en sujetos sanos. Sin embargo, la contribución relativa de cada sitio al envejecimiento varía entre individuos, lo que conduce a patrones de envejecimiento personales variables.

Los relojes epigenéticos se desarrollaron inicialmente para rastrear la edad cronológica, pero la evidencia acumulada indica que también pueden predecir la edad biológica. Por lo general, se basan en el análisis de la metilación del ADN mediante métodos de todo el genoma. Gensous et al (2022) desarrollaron un reloj epigenético dirigido optimizado deliberadamente para la medición de la edad biológica. El reloj incluye seis regiones genómicas mapeadas en los genes ELOVL2, NHLRC1, AIM2, EDARADD, SIRT7 y TFAP2E. En este modelo, la edad epigenética fue significativamente mayor y menor de lo esperado en los modelos de edad biológica aumentada (síndrome de Down) y disminuida (centenarios, descendencia de centenarios, intervención nutricional en ancianos), respectivamente.

La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) es un estado precursor común de los cánceres de sangre que ocurre con mayor frecuencia debido a mutaciones en las enzimas modificadoras de la metilación del ADN DNMT3A o TET2. Nachun et al (2021) estudiaron la asociación entre CHIP, relojes epigenéticos y resultados de salud. CHIP se asoció fuertemente con la aceleración de la edad epigenética, definida como el residuo después de la regresión de la edad del reloj epigenético sobre la edad cronológica, en varios relojes (GrimAge, EEAA). Las mutaciones en la mayoría de los genes CHIP, excepto los genes de respuesta al daño del ADN, se asociaron con aumentos en varias medidas de aceleración de la edad. Los portadores de CHIP con mutaciones en múltiples genes tuvieron los mayores aumentos en la aceleración de la edad y la disminución en la longitud estimada de los telómeros. ~40% de los portadores de CHIP tuvieron una aceleración >0 tanto en Hannum como en GrimAge (AgeAccelHG^{+}). Este grupo tenía un alto riesgo de mortalidad por todas las causas y enfermedad cardíaca coronaria (CHD) en comparación con aquellos que eran CHIP-/AgeAccelHG^{-}. Por el contrario, el otro ~60% de los portadores de CHIP que eran AgeAccelHG^{-} no tenían un mayor riesgo de estos resultados. CHIP está fuertemente vinculado a la aceleración de la edad en múltiples relojes.

Los relojes epigenéticos estiman la edad cronológica utilizando niveles de metilación en *loci* específicos. Sin embargo, múltiples características cardiometabólicas, hematológicas y de función física caracterizan a los individuos con EAA (Uchehara et 2023). La edad biológica basada en la metilación del ADN (edad DNAm) es un biomarcador de la salud adulta. Para investigar las causas genéticas y ambientales de la variación de la edad del ADNm a lo largo de la vida, Li et al (2020) agruparon datos de metilación del ADN de todo el genoma de 4217 personas de entre 0 y 92 años de 1871 familias y calcularon correlaciones familiares en la edad del ADNm para gemelos monocigóticos (MZ), gemelos dicigóticos (DZ), hermanos, padres e hijos y parejas de cónyuges por estado de cohabitación. Los factores genéticos explicaron el 13%. La variación en la edad del ADNm se debe principalmente a factores ambientales, incluidos los que comparten en diferentes grados los parientes mientras viven juntos y cuyos efectos persisten hasta la vejez.

La metilación del ADN es una marca epigenética asociada con la represión de los promotores de genes. Su patrón en el genoma se altera con la edad y estos cambios se pueden utilizar para predecir la edad con relojes epigenéticos. Las tasas alteradas de envejecimiento inferidas a partir de estos relojes se observan en las enfermedades humanas. Higham et al (2022) analizaron trayectorias longitudinales de metilación del ADN humano en 345 895 CpG de 600 individuos de entre 67 y 80 años para comprender los factores responsables de los cambios epigenéticos asociados a la edad en los CpG individuales. Los cambios en la metilación con la edad ocurren en 182 760 *loci* en gran medida independientemente de la variación en las proporciones de los tipos celulares. Estos cambios son especialmente evidentes en 8322 *loci* de baja densidad de CpG. Las trayectorias de metilación se ven afectadas por polimorfismos de secuencia local en 1487 *loci* de baja densidad de CpG. Las regiones de baja densidad de CpG son particularmente propensas a cambiar y lo hacen de manera variable entre individuos en personas mayores de 65 años. Esto difiere del comportamiento de estas regiones en individuos más jóvenes donde predominantemente pierden la metilación. La secuencia de ADN local influye en los cambios de metilación del ADN asociados a la edad en humanos *in vivo*. Esto puede ocurrir porque las interacciones entre CpG refuerzan el mantenimiento de los patrones de metilación en las regiones densas de CpG. No solo existen cambios lineales, sino también no lineales en los patrones de metilación del ADN. Un patrón de desmetilación monótono durante el envejecimiento, con su tasa decreciente alrededor de los 60 años, fue identificado como el candidato a patrón no lineal estable. La variabilidad de la intensidad de la metilación tiende a aumentar con la edad en los sitios asociados a la edad. El patrón de variabilidad representativo es un patrón que aumenta monótonamente y se acelera después de la mediana edad (Okada et 2023).

Daunay et al (2022) estimaron la edad basada en la metilación del ADN (DNAmage) utilizando cuatro relojes epigenéticos en un pequeño número de CpG en centenarios y semi-supercentenarios franceses (CSSC), así como en descendientes de nonagenarios y centenarios (NCO) en comparación con individuos de la población general francesa (CG). El análisis de la metilación del ADN de los nueve CpG incluidos en los relojes epigenéticos mostró una alta correlación con la edad cronológica y también la presencia de una deriva epigenética para cuatro CpG que solo era visible en CSSC. Los CSSC y, en menor medida, los NCO presentaron una imagen de ADN más joven que su edad cronológica, que fue muy significativa en los CSSC en comparación con los CG. Estas diferencias sugieren que el envejecimiento epigenético y, potencialmente, el envejecimiento biológico se ralentiza en individuos excepcionalmente longevos y que los relojes epigenéticos basados en un pequeño número de CpG son suficientes para revelar alteraciones del reloj epigenético global.

En Japón, China, España, Italia (Cerdeña) y la isla griega de Icaria se han identificado zonas azules de longevidad (LBZ), que son áreas con un número inusualmente alto de personas mayores. Pulain et al

(2021) compararon el estilo de vida, el estado de salud y algunos marcadores genéticos de las poblaciones LBZ con los de las poblaciones de referencia de Italia y Grecia. En las LBZ, la proporción de personas que nunca se casaron o que estaban casadas y aún vivían con su cónyuge fue significativamente mayor. Los hombres y mujeres nonagenarios con una alta autopercepción de optimismo y/o una alta puntuación de salud autoevaluada también se encontraron en mayores proporciones en las LBZ. Entre las variables con menor frecuencia se encontraban la proporción de viudos, el porcentaje de sujetos que habían sufrido un accidente cerebrovascular y la frecuencia de Apoε4 y Apoε2 y el genotipo TT del gen FOXO3A. En comparación con los indicadores conductuales y de salud, el impacto de los factores genéticos podría ser relativamente menos importante en las LBZ. Engelbrecht et al (2022) evaluaron las diferencias de sexo entre los predictores Horvath, Hannum, GrimAge, PhenoAge, *Skin and Blood* y *Pace of Aging* de individuos en dos Zonas Azules del Mediterráneo y encontraron que los hombres mostraron una aceleración de la edad epigenética (EAA) positiva en comparación con las mujeres según todos los relojes, con tasas significativamente mayores según GrimAge, Horvath y el *Pace of Aging*. Otros hallazgos de biomarcadores basados en DNAm indicaron que los hombres tenían puntuaciones de IL-6 sérica predichas por DNAm más bajas, mientras que las mujeres mostraron proporciones más altas de células T reguladoras predichas por DNAm que los hombres de la Zona Azul. Todos los relojes mostraron mejores correlaciones con la edad cronológica en las mujeres de las Zonas Azules que en los hombres, pero todos los relojes mostraron grandes errores absolutos medios en ambos sexos, excepto PhenoAge. Por lo tanto, a pesar de su supervivencia igual a edades más avanzadas en estas Zonas Azules del Mediterráneo, los hombres en estas regiones siguen siendo biológicamente mayores que las mujeres según la mayoría de las métricas derivadas del ADNm medidas, con la excepción de la puntuación de IL-6 y la proporción de células T reguladoras.

Komaki et al (2023) exploraron las firmas epigenéticas que reflejan características de una longevidad saludable excepcional en los centenarios japoneses. El reloj epigenético no específico del sexo mostró la mayor precisión según la cual los centenarios y supercentenarios tenían una aceleración de la edad epigenética negativa. Los análisis de asociación de todo el epigenoma mostraron además que los centenarios y supercentenarios tenían estados epigenéticos más jóvenes de lo esperado (perfiles de metilación del ADN similares a los de los no centenarios) para 557 sitios CpG enriquecidos en genes relacionados con el cáncer y la neuropsiquiatría, mientras que estos individuos tenían estados epigenéticos avanzados (o más antiguos) para 163 sitios CpG representados por genes relacionados con la señalización de TGF-β, que está involucrada en las respuestas antiinflamatorias y se sabe que contribuye al envejecimiento saludable. Estos resultados indican que la longevidad excepcionalmente saludable depende no solo del mantenimiento de estados epigenéticos jóvenes, sino también de estados avanzados de regiones epigenéticas específicas.

Los efectos adversos del estrés psicológico sobre la salud física y mental en la vejez se han documentado ampliamente. Vetter et al (2022) estudiaron el envejecimiento epigenético y el estrés psicológico percibido en la vejez. La DNAmAA se estimó a partir de cinco relojes epigenéticos (7-CpG, Horvath's, Hannum's, PhenoAge y GrimAge DNAmAA). La Escala de Estrés Percibido de Cohen (PSS) se utilizó como marcador de estrés psicológico. Existen asociaciones bien establecidas del estrés percibido con la morbilidad, la fragilidad y los síntomas de depresión. No se encontró asociación entre el estrés percibido y los relojes epigenéticos.

Joshi et al (2023) examinan la asociación de las experiencias adversas en la infancia (ACE), tanto como puntuación acumulativa como formas individuales de adversidad, con la aceleración de la edad epigenética evaluada utilizando los relojes epigenéticos de metilación del ADN (DNAm) GrimAge y DNAm PhenoAge en adultos de mediana y mayor edad. La puntuación acumulativa de ACE se asoció con una mayor aceleración de DNAm GrimAge. La exposición infantil a la separación o divorcio de los padres y al abuso emocional se asoció con una mayor aceleración de DNAm GrimAge. No hubo asociación estadística entre las ACE y la aceleración de DNAm PhenoAge. La adversidad en los primeros años de vida puede arraigarse biológicamente y conducir a un envejecimiento biológico prematuro, en relación con DNAm GrimAge, que estima el riesgo de mortalidad.

La aceleración de la edad de metilación del ADN (DNAmAA), derivada de un reloj epigenético, y la longitud relativa de los telómeros leucocitarios (rLTL) son biomarcadores ampliamente aceptados del envejecimiento. Vetter et al (2022) evaluaron las asociaciones longitudinales entre la rLTL basal y la DNAmAA (estimada con el reloj 7-CpG) y las evaluaciones funcionales que abarcan diferentes dominios del envejecimiento. No encontraron evidencia de una asociación entre los biomarcadores moleculares medidos al inicio, la rLTL y la DNAmAA (reloj 7-CpG) y las evaluaciones funcionales evaluadas en el seguimiento. De manera similar, un análisis transversal de los datos de seguimiento tampoco mostró evidencia de asociaciones de las diversas medidas de DNAmAA (reloj 7-CpG, reloj de Horvath, reloj de Hannum PhenoAge y GrimAge) con evaluaciones funcionales. Ni la rLTL ni la DNAmAA 7-CpG pudieron predecir el deterioro en las evaluaciones analizadas durante un período de tiempo de ~7 años. De manera similar, la DNAmAA estimada a partir de 5 relojes epigenéticos tampoco fue un buen marcador transversal del deterioro de la salud.

Senescencia celular

El concepto de senescencia celular surgió a principios de la década de 1960 cuando Hayflick y Morehead descubrieron la senescencia replicativa en fibroblastos pulmonares humanos que salían terminalmente del ciclo celular después de un pasaje seriado. Este fenómeno, denominado límite de Hayflick, está mediado principalmente por el acortamiento de los telómeros. La senescencia celular se caracteriza por ser un sello distintivo del envejecimiento biológico y cronológico y un indicador potencial de estados patológicos de los tejidos. La senescencia ocurre durante el desarrollo embrionario; en la replicación de células en riesgo de transformación neoplásica que fuerza la salida del ciclo celular para evitar la proliferación descontrolada; y en la reparación normal de heridas y la regeneración tisular, lo que demuestra su importancia para mantener la homeostasis del organismo durante desafíos de estrés específicos (Crouch et 2022).

Además de la senescencia replicativa, la senescencia puede ser inducida por la activación aberrante de oncogenes (BRAFV600E, RAS) y el aumento de la generación de especies reactivas de oxígeno, daño del ADN y roturas de doble cadena del ADN (DSB), disfunción mitocondrial, alteración del secretoma y otros factores que conducen a la detención del ciclo celular senescente como destino celular terminal. Las células senescentes experimentan cambios fenotípicos dramáticos (cambios morfológicos, cambios bioquímicos, cambios metabólicos, alteraciones de la membrana, disfunción lisosomal, resistencia a la apoptosis, formación de focos de heterocromatina asociados a la senescencia, regulación positiva de los genes del fenotipo secretor asociados a la senescencia (IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF, TGF-β) y cambios epigenéticos).

La metilación del ADN es una poderosa modificación reguladora epigenética que promueve el silenciamiento transcripcional. En la senescencia replicativa, se observó una disminución general de la metilación del ADN en las células senescentes en comparación con las células proliferantes. Esta hipometilación se atribuyó a un fallo de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) para mantener la metilación durante muchos ciclos de replicación repetidos, lo que impulsa la disminución de la expresión de DNMT1 y la deslocalización de la enzima fuera del núcleo. Los patrones de metilación varían según los tipos de senescencia. La hipometilación se enriqueció específicamente en los sitios CpG relacionados con los genes de respuesta inmunitaria (Sasaki et 2017). Las enzimas de la familia de translocación diez-once (Tet) (Tet1/2/3) contribuyen al envejecimiento de los sistemas reproductivo y hematopoyético. La deficiencia de Tet1 reduce la fertilidad y conduce al síndrome de fallo reproductivo acelerado (insuficiencia ovárica prematura) con la edad. Los ratones deficientes en Tet1 experimentan una reducción progresiva de las células madre de espermatogonias y espermatogénesis, lo que resulta en una infertilidad acelerada con la edad. Las mutaciones somáticas de TET2 contribuyen a la expansión mieloide y a la desregulación inmunitaria innata con la edad, acompañadas de un mayor riesgo de transformación en neoplasias hematológicas, incluidas las neoplasias mieloproliferativas y mielodisplásicas y la leucemia mieloide aguda (Huang et 2020; Ferrone et 2020; Crough et 2022).

Muchas modificaciones postraduccionales de las histonas desempeñan papeles fundamentales en la expresión génica y alteran la estructura de la cromatina. Las proteínas del grupo Polycomb (PcG) son

modificadores epigenéticos de la cromatina altamente conservados que gobiernan el destino de las células madre y son potentes reguladores del ciclo celular. Los complejos represores Polycomb (PRC) son un subconjunto específico de proteínas PcG expresadas en células en proliferación y actúan para reprimir la expresión de genes asociados a la senescencia (Gil et 2003).

El factor de unión al andamiaje A (SAFA), una ribonucleoproteína nuclear heterogénea, reprime la transcripción de genes asociados a la senescencia dentro de las células en proliferación. El ARN no codificante largo, ARN no codificante asociado a P21 activado por daño del ADN (PANDA), tiene un papel similar al SAFA (Puvula et 2014). La eliminación de los genes del complejo represor polycomb 2 (PRC2) en ratones produce letalidad embrionaria, mientras que la sobreexpresión del sitio de integración 1 del virus de la leucemia murina de Moloney (BMI1) específico de las células B, una proteína PRC1, regula a la baja los supresores tumorales p16 y p19Arf, lo que impulsa la transformación neoplásica. La inactivación de la proteína PcG, potenciador del homólogo zeste 2 (EZH2), una metiltransferasa H3K27, es suficiente para inducir la senescencia y la SASP a través del daño del ADN dependiente de la replicación del ADN con la inducción concomitante de p53/p21. La inducción de la pérdida de H3K27me3 marca una trimetilación represora de la transcripción del residuo de lisina 27 de la histona H3, a través de un inhibidor de molécula pequeña EZH2, es suficiente para provocar la senescencia celular incluso con niveles normales de proteína EZH2. El tratamiento con el inhibidor de EZH2 facilita la senescencia a través de la activación de la vía p16. La proteína 3 que contiene el dominio Jumonji (JMJD3), una desmetilasa H3K27, induce la senescencia celular a través de la activación de Ink4a, lo que impulsa el arresto dependiente de p16 en el contexto de OIS, lo que sugiere un papel en la supresión tumoral (Crouch et 2022). La histona desacetilasa 4 (HDAC4) influye en la senescencia. La expresión de HDAC4 se regula a la baja de manera similar tanto en células senescentes dependientes de la replicación como en células senescentes inducidas por oncogenes. La inactivación de HDAC4 promueve la senescencia a través de la regulación positiva de los genes asociados a la senescencia y aumenta la actividad de la SA-β-galactosidasa, un marcador altamente específico de la senescencia. La inactivación de p300 por shRNA retrasa la senescencia replicativa en fibroblastos y muestra menos focos inducidos por disfunción de los telómeros, lo que indica una disminución del daño del ADN.

La senescencia impulsa regiones especializadas de heterocromatina facultativa, que silencia los genes que promueven la proliferación, formando focos de heterocromatina asociados a la senescencia (SAHF)(Narita et 2003). La disminución del homólogo 1 del supresor de la variegación 3-9 (SUV39h1), una histona H3 lisina 9 metiltransferasa y una enzima crítica en la formación de SAHF, promovió la progresión tumoral en un modelo de ratón transgénico de neuroblastoma inducido por oncogén Ras, lo que sugiere que los SAHF son importantes para prevenir la transformación neoplásica (Braig et 2005). Después del tratamiento con inhibidores del ciclo celular o agentes que dañan el ADN, se descubrió que la helicasa dependiente de ATP (ATRX), una enzima que remodela la cromatina, es fundamental para el desarrollo de la SAHF a través de interacciones con H3K9me3 y la proteína heterocromatina 1 gamma (HP1γ), una proteína de unión a la cromatina no histona que impulsa la supresión génica. La eliminación de ATRX impidió la formación de SAHF *in vitro* (Kovatcheva et 2017).

Las variantes de histonas de las proteínas histonas canónicas H2A, H2B, H3 y H4 tienen funciones cruciales en la regulación transcripcional, la segregación cromosómica, la reparación del ADN y la generación y el mantenimiento de estados epigenéticos. Si bien la mayoría de las histonas canónicas se depositan durante la fase S de la replicación celular, las variantes se pueden depositar de manera dependiente o independiente de la replicación. Las células senescentes inducidas por la replicación se caracterizan por una variedad de reemplazos de histonas canónicas por variantes de histonas. La catepsina L1 de la proteasa lisosomal (CTSL1) escinde la H3, después de su localización en el núcleo a través de la activación de Ras, a H3.3, y la inhibición de CTSL1 previene la formación de la SAHF. Además, la expresión ectópica de H3.3 indujo la senescencia en fibroblastos, lo que demuestra el papel de H3.3 en las alteraciones de la heterocromatina específicas de la senescencia (Duarte et 2014). La deposición de cromatina de H3.3 está mediada por la chaperona de histonas HIRA. La coordinación de HIRA y H3.3 es fundamental para la inducción de la senescencia. H2A.Z es un potente supresor de la inducción de la senescencia en células en proliferación al localizarse en los sitios de unión de p53 en el promotor p21. γ-H2AX, que denota la fosforilación del residuo Ser-139 de la variante de histona H2AX, es una variante de histona que está presente en las roturas de ADN bicatenario (DSB), donde se colocaliza en la DSB, lo que induce una respuesta epigenética rápida para impulsar la resolución de la rotura. Los focos de γ-H2AX se observan ampliamente en los núcleos de células senescentes y células que han sufrido un acortamiento significativo de los telómeros (Hovest et 2006; Crouch et 2022).

Las células senescentes secretan múltiples factores, conocidos colectivamente como SASP, y se acumulan durante el envejecimiento y las enfermedades crónicas. La eliminación de células senescentes puede aliviar varias patologías relacionadas con la edad. La disfunción mitocondrial es un sello distintivo de la senescencia celular. La eliminación de mitocondrias en células senescentes suprime el SASP al tiempo que preserva la detención del ciclo celular. Las mitocondrias también tienen un papel importante en la apoptosis, un proceso que involucra MOMP, dependiente de BAX o BAK, que causa una muerte celular rápida. La apoptosis también está acompañada por la liberación dependiente de BAX/BAK de ADNmt en el citosol. El MOMP que ocurre en un pequeño subconjunto de mitocondrias sin inducir la muerte celular, un evento llamado miMOMP12, es una característica de la senescencia celular. Durante la senescencia, miMOMP libera ADNmt en el citosol, lo que activa la vía cGAS-STING, un importante regulador del SASP. La inhibición de miMOMP *in vivo* disminuye los marcadores inflamatorios y mejora múltiples parámetros de la longevidad en ratones viejos. La apoptosis y la senescencia están reguladas por mecanismos similares dependientes de las mitocondrias y miMOMP es un importante contribuyente a la senescencia y la SASP. Dirigirse a la inflamación inducida por miMOMP puede ser una vía terapéutica para mejorar la longevidad (Victorelli et 2023).

La senescencia celular es una barrera fisiológica contra los tumores y representa una opción para la intervención terapéutica. Un estímulo intracelular crítico que causa senescencia es la respuesta al daño del ADN, mientras que la heterocromatina asociada a la senescencia en el cáncer limita la fuerza

de la respuesta al daño del ADN al estrés genotóxico endógeno o a los agentes que dañan el ADN. Se ha planteado la hipótesis de que la alteración farmacológica del potencial de metilación, definido como la relación entre la S-adenosilmetionina celular y la S-adenosilhomocisteína, podría afectar a las estructuras de la cromatina en las células cancerosas mejorando su sensibilidad a la señalización de respuesta al daño del ADN. La 3-deazaneplanocina A, un inhibidor químico de la S-adenosilhomocisteína hidrolasa, induce la senescencia celular en las células del hepatoma. La senescencia inducida por la terapia con 3-deazaneplanocina A está mediada por la vía p53-p21 y desencadenada por una mayor activación de la mutación de ataxia-telangiectasia relacionada con los cambios en la cromatina.

La acumulación de células senescentes en los tejidos envejecidos está vinculada a un deterioro de la salud y a un límite de la esperanza de vida, principalmente a través de la "inflamación". Los estímulos ambientales pueden afectar al envejecimiento y la longevidad a través de vías conservadas que, a su vez, modulan los estados de la cromatina (Yang et 2018).

Las células senescentes pueden poseer los programas intrínsecos de remodelación metabólica y epigenómica. Utilizando un cribado basado en RNAi de reguladores de cromatina, Tanaka et al (2020) descubrieron que la supresión de la metiltransferasa NSD2/WHSC1/MMSET inducía senescencia celular que aumentaba la masa mitocondrial y la fosforilación oxidativa en fibroblastos humanos primarios. El análisis del transcriptoma mostró que la pérdida de NSD2 regulaba a la baja la expresión de genes relacionados con el ciclo celular de una manera mediada por la proteína del retinoblastoma (RB). NSD2 se enriqueció en los cuerpos génicos de genes transcritos activamente, incluidos los genes relacionados con el ciclo celular, y la pérdida de NSD2 disminuyó los niveles de trimetilación de la lisina 36 de la histona H3 (H3K36me3) en estos *loci* génicos. Las células senescentes inducidas por oncogenes o replicativas mostraron una expresión reducida de NSD2 junto con niveles más bajos de H3K36me3 en genes enriquecidos con NSD2. El gen NSD2 se reguló al alza mediante estimulación sérica y fue necesario para la inducción de genes relacionados con el ciclo celular. Los niveles de expresión de NSD2 se correlacionaron positivamente con los de los genes relacionados con el ciclo celular. NSD2 desempeña un papel fundamental en el mantenimiento epigenómico y el control del ciclo celular para prevenir la senescencia celular.

Las células senescentes experimentan una alteración de la expresión genética y una remodelación de la estructura de la cromatina. Song et al (2022) realizaron ATAC-seq, RNA-seq y ChIP-seq en diferentes tipos senescentes para revelar el panorama de la senescencia e identificar los principales elementos reguladores. Obtuvieron 34 genes clave y dedujeron que NAT1, PBX1 y RRM2, que interactuaban entre sí, podrían ser los marcadores potenciales del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Inmunosenescencia

La inmunosenescencia se refiere a la susceptibilidad a infecciones, la eficacia deficiente de la vacunación, la aparición de enfermedades relacionadas con la edad y las neoplasias vinculadas a la disfunción inmunitaria innata y adaptativa que acompaña al envejecimiento. Durante el envejecimiento, los organismos tienden a desarrollar un estado inflamatorio característico que expresa altos niveles de marcadores proinflamatorios, denominado inflamación. Esta inflamación crónica es un fenómeno típico vinculado a la inmunosenescencia y se considera el principal factor de riesgo de las enfermedades relacionadas con la edad. La involución tímica, el desequilibrio de la relación entre células ingenuas y células de memoria, el metabolismo desregulado y las alteraciones epigenéticas son características sorprendentes de la inmunosenescencia. Los grupos de células T alterados y la estimulación crónica de antígenos median la senescencia prematura de las células inmunitarias, y las células inmunitarias senescentes desarrollan un fenotipo secretor asociado a la senescencia proinflamatoria que exacerba la inflamación. Las células T senescentes y la inflamación podrían ser las principales fuerzas impulsoras de la inmunosenescencia (Liu et 2023).

Hillary et al (2020) realizaron estudios de asociación de todo el genoma y epigenoma (GWAS/EWAS) sobre los niveles de 70 biomarcadores proteicos inflamatorios derivados del plasma en adultos mayores sanos (Lothian Birth Cohort 1936) e identificaron 13 SNP asociados con 13 proteínas y 3 sitios CpG distribuidos en 3 proteínas. Las variantes genéticas etiquetadas explicaron hasta el 45% de la variación en los niveles de proteína (para MCP2, el 36% de la variación solo atribuible a 1 polimorfismo). Los datos de metilación explicaron hasta el 46% de la variación en los niveles de proteína (para CXCL10). Hasta el 66% de la variación en los niveles de proteína (para VEGFA) se explicó utilizando datos genéticos y epigenéticos combinados. Se demostraron posibles relaciones causales entre CD6 e IL18R1 con la enfermedad inflamatoria intestinal y entre IL12B y la enfermedad de Crohn.

Envejecimiento cerebral

El cerebro humano sufre cambios importantes con la edad: reducción de masa y volumen, atrofia cortical e hipocampal, dilatación ventricular, deposición de proteínas resultante de alteraciones postraduccionales, alteraciones en la reactividad glial y cambios microangiopáticos sutiles resultantes del endurecimiento de la pared de los vasos sanguíneos. El desarrollo cerebral es un proceso que dura toda la vida y abarca varios períodos críticos de transición, durante los cuales ocurren cambios cognitivos significativos. El desarrollo embrionario, la pubertad y la senescencia reproductiva son períodos de transición que son hipersensibles a los factores ambientales. Cada transición se basa en la anterior y está influenciada por cambios consecuentes que ocurren en la transición anterior. Las marcas epigenéticas, como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, proporcionan mecanismos por los cuales los eventos tempranos pueden influir en el desarrollo, la cognición y los resultados de salud (Bacon y Brinton 2021).

Las intervenciones en el estilo de vida pueden mejorar la función cerebral durante el envejecimiento. Experimentar un entorno rico en estímulos contrarresta los cambios de metilación del ADN relacionados con la edad en el giro dentado del hipocampo de los ratones. El enriquecimiento ambiental impidió la hipometilación de CpG inducida por el envejecimiento en los sitios diana de la proteína de unión a metil-CpG Mecp2, que es fundamental para la función neuronal. Los genes en los que el enriquecimiento ambiental contrarrestó los efectos del envejecimiento tienen funciones descritas en la plasticidad neuronal, la comunicación entre células neuronales y la neurogénesis hipocampal adulta y están desregulados con el deterioro cognitivo relacionado con la edad en el cerebro humano (Zocher et 2021).

La impronta epigenética es importante para la neurogénesis y la función cerebral. Los volúmenes hipocampales y las hiperintensidades cerebrales en la vejez se han asociado con circunstancias de vida tempranas. A los 64 años, la metilación de H19/IGF2 y NESPAS predijo los volúmenes hipocampales. PEG3 predijo hiperintensidades en la materia gris y la materia blanca del hipocampo. GNASXL predijo hiperintensidades en la materia gris. Se predijeron cambios con la edad para el volumen hipocampal (MEST1, KvDMR, L3MBTL, GNASXL), la materia blanca (MEST1, PEG3) y las hiperintensidades de la materia gris del hipocampo (MCTS2, GNASXL, NESPAS, L3MBTL, MCTS2,

SNRPN, MEST1). La metilación de la impronta en múltiples genes predice las estructuras cerebrales y su cambio a lo largo del tiempo. El perfil de 5-hidroximetilcitosina (5hmC) en las regiones cerebrales del mono rhesus a diferentes edades revela la acumulación y los patrones específicos de tejido de 5hmC con el envejecimiento. Las regiones diferencialmente hidroximetiladas (DhMR) específicas de la región están involucradas en las funciones neuronales y la transducción de señales. 5hmC puede ser un regulador clave de la transcripción genética en el desarrollo neurológico y el envejecimiento (Liu et 2022).

Los relojes epigenéticos se calculan combinando los estados de metilación del ADN en sitios CpG seleccionados para estimar la edad biológica y se han señalado como los marcadores más exitosos del envejecimiento biológico hasta la fecha. Grodstein et al (2021) estudiaron el envejecimiento epigenético en muestras de cerebro. Hannum, Horvath, PhenoAge y las edades del reloj cortical se relacionaron con el diagnóstico patológico de la enfermedad de Alzheimer (EA), así como con la carga de Aβ (una patología distintiva de la enfermedad de Alzheimer). La edad cortical se relacionó significativamente con otras patologías de la enfermedad de Alzheimer (densidad de ovillos tau) y con las probabilidades de patología neocortical de cuerpos de Lewy, aunque ningún reloj se relacionó con la neuropatología cerebrovascular. La edad cortical fue el único reloj epigenético significativamente asociado con los fenotipos clínicos examinados, desde la demencia hasta el deterioro cognitivo (5 sistemas cognitivos específicos y una medida cognitiva global con un promedio de 17 tareas) y los signos parkinsonianos.

Mantener la integridad genómica en las neuronas posmitóticas del cerebro humano es primordial porque estas células deben sobrevivir durante toda la vida de un individuo. Debido a la plasticidad sináptica y la transmisión electroquímica entre células que duran toda la vida, el cerebro participa en un nivel excepcionalmente alto de actividad metabólica mitocondrial. Esta actividad da como resultado la generación de especies reactivas de oxígeno, siendo la 8-oxo-7,8-dihidroguanina (8-oxoG) uno de los productos de oxidación más frecuentes en la célula. La 8-oxoG es importante para el mantenimiento y la transferencia de información genética para una expresión génica adecuada: un nivel basal bajo de 8-oxoG desempeña un papel importante en la modulación epigenética del neurodesarrollo y la plasticidad sináptica, mientras que un aumento desregulado de 8-oxoG daña el genoma y conduce a mutaciones somáticas y errores de transcripción. La acumulación lenta pero persistente de daño al ADN en el contexto del aumento de la 8-oxoG celular se asocia con el envejecimiento normal, así como con trastornos neurológicos (Lodato y Ziegenfuss 2022).

La pérdida de heterocromatina se ha implicado como causa del envejecimiento prematuro y el deterioro asociado con la edad de las funciones orgánicas en los mamíferos. Zhang et al (2022) investigaron la accesibilidad de la cromatina con una resolución de célula única en cerebros, corazones, músculos esqueléticos y médula ósea de ratones jóvenes, de mediana edad y viejos, y evaluaron los cambios asociados a la edad en 353 126 elementos cisreguladores candidatos (cCRE) en 32 tipos de células principales. Detectaron una mayor accesibilidad de la cromatina dentro de dominios de heterocromatina específicos en neuronas excitadoras de ratones viejos. La ganancia de accesibilidad de la cromatina en estos *loci* genómicos estuvo acompañada por la pérdida específica de heterocromatina y la activación de elementos LINE1 del tipo de célula. La inmunotinción confirmó además la pérdida de la marca de heterocromatina H3K9me3 en las neuronas excitadoras, pero no en las neuronas inhibidoras o las células gliales.

Los patrones de metilación del ADN relacionados con la inflamación y el envejecimiento en la sangre se han relacionado con una variedad de morbilidades, incluido el deterioro cognitivo y la enfermedad neurodegenerativa. Stevenson et al (2022) analizaron la metilación del ADN tanto en la sangre como en cinco regiones cerebrales post mortem (BA17, BA20/21, BA24, BA46 e hipocampo) en 14 individuos de la cohorte de nacimientos de Lothian de 1936. Se identificaron asociaciones divergentes entre las firmas de inflamación y envejecimiento en la sangre y el cerebro, según la región evaluada. Se encontró que cuatro de las cinco medidas de aceleración de la edad epigenética evaluadas eran más altas en el hipocampo. Las firmas de metilación del ADN relacionadas con la inflamación no mostraron una variación clara entre las regiones cerebrales. Se encontró que las cargas microgliales reactivas eran más altas en el hipocampo. Sin embargo, la única asociación identificada entre las firmas de

metilación basadas en la sangre y el cerebro y la microglía fue una asociación positiva significativa con la aceleración de un reloj epigenético (DNAm PhenoAge) promediado en las cinco regiones cerebrales.

Algunos tejidos envejecen más rápido que otros. Los humanos exhiben heterogeneidad en el ritmo de envejecimiento epigenético entre las estructuras cerebrales que son consistentes con las diferencias en el deterioro estructural y microanatómico. Guevara et al (2022) estudiaron el envejecimiento epigenético en la corteza prefrontal y el cerebelo de humanos y chimpancés. Ambas especies exhiben un envejecimiento epigenético relativamente lento en el cerebro en relación con la sangre. Entre las estructuras cerebrales, los humanos muestran una tasa más rápida de envejecimiento epigenético en la corteza prefrontal dorsolateral en comparación con el cerebelo. Los chimpancés, por el contrario, muestran tasas comparables de envejecimiento epigenético en las dos estructuras cerebrales. Un mayor cambio epigenético en la corteza prefrontal dorsolateral humana en comparación con el cerebelo puede reflejar tanto el desarrollo prolongado de esta estructura en los humanos como su mayor vulnerabilidad relacionada con la edad a la patología neurodegenerativa.

La metilación de la histona 3 en la lisina 79 (H3K79) y su catalizador, un disruptor del silenciamiento telomérico (DOT1l), se han asociado a múltiples formas de estrés, como los desafíos bioenergéticos y del ER. La metilación de H3K79 y su activador Dot1l pueden desempeñar papeles importantes en el envejecimiento cerebral y los trastornos asociados. En humanos ancianos, Van Heesbeen et al (2023) encontraron una hipermetilación global fuerte y constante de H3K79 en las neuronas, especialmente en las neuronas dopaminérgicas positivas a la lipofucsina.

Los síntomas motores clásicos de la enfermedad de Parkinson (EP) están estrechamente relacionados con la pérdida gradual de dopamina dentro del cuerpo estriado. Al mismo tiempo, las neuronas espinosas medianas (MSN) también experimentan cambios morfológicos, como una menor complejidad dendrítica y densidad de espinas, que también pueden estar potencialmente asociadas con disfunción motora. Para examinar exhaustivamente las alteraciones patológicas de las MSN longitudinalmente, Chen et al (2022) establecieron un modelo de ratón TH Cre/ Pitx3 fl/fl (Pitx3cKO) que desarrolló características canónicas de PD, incluida una pérdida significativa de neuronas DAérgicas SNc y déficits motores. Durante el envejecimiento, el neurotransmisor objetivo, la morfología de las MSN y el perfil de metilación del ADN se alteraron significativamente tras la deficiencia de Pitx3. Específicamente, la dopamina, el GABA y el glutamato disminuyeron en el modelo en la etapa temprana. Mientras que la atrofia nuclear, somática y dendrítica, así como las invaginaciones nucleares aumentaron en las MSN envejecidas de ratones Pitx3cko. Se caracterizaron más daños en el ADN nuclear en MSN durante el envejecimiento, y la deficiencia de Pitx3 agravó este fenómeno, junto con alteraciones del perfil de metilación del ADN asociado con la vía de lipoproteínas y núcleo en la etapa tardía.

Envejecimiento vascular

La rigidez vascular aumenta con la edad y predice de forma independiente el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los cambios epigenéticos, incluidas las modificaciones de las histonas, se acumulan con la edad. El receptor de mineralocorticoides de las células musculares lisas (SMC-MR) contribuye a la rigidez vascular en ratones que envejecen. La metilación de la histona-H3 lisina-27 (H3K27) disminuye en los vasos que envejecen y esto se atenúa en los hermanos de camada SMC-MR-KO. La inmunotransferencia reveló menos metiltransferasa EZH2 específica de H3K27 con la edad en los vasos MR intactos pero no en los vasos SMC-MR-KO. Estos cambios de envejecimiento se examinaron en las células musculares lisas aórticas humanas (HA) primarias de donantes adultos frente a donantes mayores. La expresión de MR, acetilación de H3K27 y del gen de rigidez (factor de crecimiento del tejido conectivo, integrina-α5) aumentó significativamente, mientras que H3K27me y EZH2 disminuyeron con la edad. La inhibición de MR revirtió estos cambios de envejecimiento en HASMC y el bloqueo de EZH2 evitó la disminución de los genes de rigidez. El antagonismo de MR disminuyó la rigidez intrínseca y la probabilidad de adhesión de fibronectina de HASMC envejecidas. Por el contrario, la inducción del envejecimiento en HASMC jóvenes con H2O2 aumentó MR, disminuyó EZH2, enriqueció H3K27ac y MR en los promotores de genes de rigidez y aumentó la

expresión de genes de rigidez. En ratones de 12 meses, el antagonismo de MR aumentó la metilación de EZH2 y H3K27 aórtica, aumentó el reclutamiento de EZH2 y disminuyó H3K27ac en los promotores de genes de rigidez y previno la rigidez vascular y la fibrosis inducidas por el envejecimiento. En el tejido aórtico humano, la edad se correlacionó positivamente con MR y la expresión de genes de rigidez y se correlacionó negativamente con H3K27me3, mientras que MR y EZH2 se correlacionaron negativamente (Ibarrola et 2023).

Envejecimiento musculoesquelético

El tejido muscular esquelético muestra hipermetilación global con la edad. Turner et al (2020) compararon los metilomas de músculo esquelético humano joven (27 ± 4.4 años) y envejecido (83 ± 4 años) y los de células primarias humanas derivadas de músculo heterogéneo (HDMC) jóvenes/envejecidas en varios puntos temporales de diferenciación (0, 72 h, 7, 10 días). El tejido muscular envejecido estaba hipermetilado en comparación con el tejido joven. Las vías implicadas incluyen el cáncer (adhesión focal, señalización MAPK, señalización PI3K-Akt-mTOR, señalización p53, señalización Jak-STAT, señalización TGF-beta y Notch), señalización rap1, guía axonal y señalización hipopótamo. Las células envejecidas también demostraron un perfil hipermetilado en las vías relacionadas con la guía axonal, la unión adherente y la señalización de calcio, particularmente en puntos temporales posteriores de la formación del miotubo, lo que corresponde con una diferenciación morfológica reducida y reducciones en la expresión del gen MyoD/Myogenin en comparación con las células jóvenes. Mientras que las células jóvenes mostraron pocas alteraciones en la metilación del ADN durante la diferenciación, las células envejecidas demostraron una metilación del ADN extensa y significativamente alterada, particularmente a los 7 días de la diferenciación y más notablemente en las vías de adhesión focal y señalización PI3K-AKT. Si bien los metilomas fueron muy diferentes entre el tejido muscular y las HDMC, se identificó una pequeña cantidad de sitios CpG que mostraban un estado hipermetilado con la edad tanto en el tejido muscular como en las células en los genes KIF15, DYRK2, FHL2, MRPS33, ABCA17P. El análisis de metilación diferencial de las regiones cromosómicas identificó tres ubicaciones que contenían enriquecimiento de 6-8 CpG en la familia HOX de genes alterados con la edad. HOXD10, HOXD9, HOXD8, HOXA3, HOXC9, HOXB1, HOXB3, HOXC-AS2 y HOXC10 se hipermetilaron en el tejido envejecido. En las células envejecidas, los mismos genes HOX y HOXC-AS3 mostraron la metilación más variable a los 7 días de diferenciación en comparación con las células jóvenes, con HOXD8, HOXC9, HOXB1 y HOXC-AS3 hipermetilados y HOXC10 y HOXC-AS2 hipometilados. Hubo una relación inversa entre la metilación del ADN y la expresión génica de HOXB1, HOXA3 y HOXC-AS3. El aumento de la actividad física en adultos jóvenes se asoció con una regulación opuesta de la metilación de HOXB1 y HOXA3 en comparación con la edad. Una cantidad considerable de genes HOX se regulan epigenéticamente de manera diferencial en el músculo esquelético humano envejecido y en HDMC y el aumento de la actividad física puede ayudar a prevenir los cambios epigenéticos relacionados con la edad en estos genes HOX. El estudio de las diferencias en el perfil de metilación del ADN entre mujeres posmenopáusicas brasileñas de 50 a 70 años según la masa magra (menor masa magra frente a mayor masa magra) identificó 1913 sitios metilados diferencialmente en un total de 979 genes entre los grupos. Las mujeres posmenopáusicas de mayor edad con menor masa magra tienen sitios hipermetilados en la vía PI3K-Akt (Correia et 2023).

La osteoporosis posmenopáusica (PMOP), una enfermedad metabólica sistémica crónica que prevalece en mujeres de mediana edad y mayores, depende en gran medida de la medición de la densidad mineral ósea (DMO) como indicador de diagnóstico. Zhao et al (2022) investigaron los microARN séricos (miARN) como una posible herramienta de detección de PMOP. Cuatro miARN altamente expresados en el suero de pacientes (hsa-miR-144-5p, hsa-miR-506-3p, hsa-miR-8068 y hsa-miR-6851-3p) mostraron un rendimiento de discriminación independiente de la enfermedad aceptable en el conjunto de entrenamiento y el conjunto de verificación, superando a los marcadores de recambio óseo tradicionales. Entre los cuatro miARN clave, hsa-miR-144-5p es el único que puede predecir simultáneamente los cambios en la DMO en la columna lumbar 1-4, la cadera total y el cuello femoral. Los miARN expresados diferencialmente se dirigieron principalmente a los genes YY1, VIM e YWHAE, que están ampliamente involucrados en los procesos del metabolismo óseo. El entrenamiento físico previene el deterioro relacionado con la edad en la función muscular. El enfoque

en el envejecimiento epigenético es un mecanismo de acción prometedor y el ejercicio en la vejez mitiga el envejecimiento epigenético en el músculo de roedores.

Voisin et al (2023) realizaron un metanálisis del metiloma y el transcriptoma de una cantidad sin precedentes de muestras de músculo esquelético humano y descubrieron que: (i) los individuos con mayor aptitud aeróbica inicial tienen perfiles epigenéticos y transcriptómicos más jóvenes, (ii) el entrenamiento físico conduce a cambios significativos de los patrones epigenéticos y transcriptómicos hacia un perfil más joven, y (iii) el desuso muscular envejece el transcriptoma. Los niveles más altos de aptitud se asociaron con una metilación y transcripción diferencial atenuada durante el envejecimiento. Tanto los perfiles epigenéticos como los transcriptómicos cambiaron hacia un estado más joven después de las intervenciones de entrenamiento físico, mientras que el transcriptoma cambió hacia un estado más viejo después del desuso muscular forzado. El entrenamiento físico se dirige a muchas de las transcripciones relacionadas con la edad y los *loci* de metilación del ADN para mantener perfiles de metiloma y transcriptoma más jóvenes, específicamente en genes relacionados con la estructura muscular, el metabolismo y la función mitocondrial.

El proceso de envejecimiento esquelético puede acelerarse mediante la reducción de la proliferación y osteogénesis de las células madre mesenquimales de la médula ósea (BM-MSC). La senescencia de las BM-MSC es un factor principal de las enfermedades óseas asociadas con la edad, y el destino de las BM-MSC está estrechamente regulado por modificaciones de histonas, como la metilación y la acetilación. La desregulación de las modificaciones de histonas en las BM-MSC puede activar los genes relacionados con la patogénesis del envejecimiento esquelético y las enfermedades óseas asociadas con la edad (Li et 2023).

Envejecimiento hematopoyético

La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) es común en los ancianos y se ha informado que se asocia con la edad epigenética acelerada (AgeAccel), especialmente la AgeAccel intrínseca y, en menor grado, la AgeAccel extrínseca, que refleja la composición de células inmunitarias de la sangre periférica. Soerensen et al (2022) investigaron la asociación entre la aparición de CHIP y la AgeAccel en 154 pares de gemelos daneses de entre 73 y 90 años. De 308 individuos, 116 portaban una mutación CHIP. Los portadores de CHIP tenían una AgeAccel aumentada de forma no significativa en comparación con los no portadores; la asociación más fuerte fue para el estimador de aceleración de la edad epigenética intrínseca (IEAA). El estimador de edad extrínseco de Hannum mostró la asociación más fuerte. En los análisis específicos de mutaciones, las mutaciones TET2 se asociaron con el estimador de edad extrínseco de Hannum tanto en los análisis a nivel individual como en los análisis intrapares. Las mutaciones de DNMT3A se asociaron con IEAA en el análisis a nivel individual, pero no en el análisis intrapares. Diferentes factores pueden estar impulsando la expansión de los clones DNMT3A y TET2, respectivamente. Los portadores de CHIP acelerados en los estimadores de edad Hannum y GrimAge no tuvieron un mayor riesgo de mortalidad en una cohorte seguida durante 22 años.

Envejecimiento renal

Las alteraciones de la metilación del ADN desempeñan un papel mecanístico en el envejecimiento renal. Los riñones envejecidos de forma natural e inducidos por D-galactosa (D-gal) muestran una marcada supresión del factor antienvejecimiento NRF2 (factor nuclear derivado de la eritroide 2 similar a 2) y KLOTHO, acompañada de una regulación positiva de la metiltransferasa del ADN (DNMT) 1/3a/3b y de las hipermetilaciones del promotor del gen NRF2/KLOTHO. La administración de un inhibidor de la DNMT, SGI-1072, hipometiló eficazmente los promotores, desreprimió NRF2/KLOTHO y mitigó las alteraciones estructurales y funcionales del envejecimiento renal en ratones D-gal. La oleuropeína (OLP), un polifenol derivado de la aceituna, también mostró una modulación epigenética y efectos antienvejecimiento similares. El OLP inhibió las supresiones epigenéticas de NRF2/KLOTHO de una manera sensible a la ganancia de DNMT en células renales cultivadas, demostrando una fuerte capacidad de desmetilación del ADN. En ratones D-gal con inactivación de NRF2 y con inactivación de KLOTHO, el OLP exhibió efectos antienvejecimiento reducidos, y KLOTHO mostró un efecto genético y un tamaño de efecto prominentes. En ratones con

inactivación de KLOTHO, los efectos antienvejecimiento de SGI-1027 se anularon en gran medida. La recuperación de KLOTHO es fundamental para los efectos antienvejecimiento de la desmetilación del ADN. Las elevaciones aberrantes de DNMT1/3a/3b y la supresión resultante de los factores antienvejecimiento contribuyen significativamente al envejecimiento renal epigenético, que podría ser el objetivo de una intervención epigenética mediante agentes desmetilantes del ADN sintéticos o naturales.

Envejecimiento del esperma

El cambio asociado con la edad en la metilación de citosina del ADN en el contexto de citosina-guanina (CpG) es un sello distintivo del envejecimiento del esperma. Existe un cambio significativo en todo el genoma en función de la edad en el metiloma del esperma. Las tendencias de cambio con la edad dependen de la ubicación o anotación genómica, con firmas contrastantes que se correlacionan con la densidad genética y la proximidad a los centrómeros y las regiones promotoras. Las firmas epigenéticas del esperma reflejan un proceso estable que comienza en la adultez temprana, progresa de manera constante durante la mayor parte de la vida del macho y puede experimentar cambios relacionados con la edad en los períodos de senescencia (de Sena Brandine et 2023).

En ratas jóvenes púberes y maduras expuestas perinatalmente al vehículo o al xenobiótico ambiental 2,2',4,4'-tetrabromodifenil éter, se identificaron 5319 DMR dependientes de la edad. Los DMR relacionados con la edad se enriquecieron para el desarrollo embrionario. En las ratas expuestas, la metilación del ADN fue mayor en los animales jóvenes y menor en los maduros. El metiloma del esperma sufre cambios significativos dependientes de la edad, que pueden representar un vínculo causal entre la edad paterna y el fenotipo de la descendencia. Los xenobióticos ambientales pueden interferir con el proceso natural de envejecimiento epigenético (Pilsner et 2021).

Se ha demostrado que tanto el envejecimiento masculino como la obesidad contribuyen a la disminución de la fertilidad en los hombres. Se producen cambios epigenéticos constantes en los espermatozoides a medida que el hombre envejece. No se ha observado una aceleración estadísticamente significativa de la edad epigenética en los espermatozoides con la edad. Sin embargo, dentro de cada categoría de edad, se predijo que los individuos con un IMC alto serían mayores en promedio que su edad real (Salas-Huetos et 2020).

Se han caracterizado defectos de impronta y metilación global anormal del ADN en los testículos durante el envejecimiento biológico. Erdogan et al (2022) estudiaron si la transferencia de plasma sanguíneo tiene un efecto sobre la metilación del ADN y el desarrollo de células espermatogénicas. La transfusión de plasma joven al animal viejo restauró la metilación del ADN y la expresión de PCNA como lo hizo en el animal joven. Se observó un aumento en los recuentos de espermatogonias y espermátidas en animales mayores después de la transferencia de plasma sanguíneo joven. La transferencia de plasma joven podría restaurar los trastornos epigenéticos que ocurren con el envejecimiento y resolver los problemas de infertilidad. Se ha informado que la edad avanzada afecta negativamente los parámetros espermáticos y la integridad del ADN de los espermatozoides. Una disminución en los criterios espermáticos también se asoció con marcas epigenéticas alteradas, como la metilación del ADN, con un posible impacto posterior en el éxito de la fertilización *in vitro* y los resultados clínicos. Lahimer et al (2023) estudiaron la asociación entre la edad paterna avanzada (APA) y los parámetros espermáticos, la integridad del ADN y el perfil de metilación del ADN. Los individuos mayores de 40 años exhiben un aumento significativo en los niveles de fragmentación del ADN en comparación con el grupo más joven (15% frente al 9%). También se encontró una caída en el nivel de metilación global en hombres mayores de 40 años (6% frente al 2%). Los hombres mayores de 40 años tienen un mayor riesgo de presentar una fragmentación elevada del ADN espermático y un nivel de metilación más bajo.

Envejecimiento ovárico

Chen et al (2022) estudiaron el papel del ARN circular (circARN) de las células de la granulosa (GC) en el envejecimiento ovárico. Las GC en mujeres de edad avanzada exhibieron procesos biológicos activos relacionados con el MHC de clase II. Se encontró un total de 3575 circARN en el grupo de edad

avanzada. Hsa-circ-0031584 parece ser una de las moléculas importantes que regulan el proceso mitótico de las GC. Los perfiles de expresión de los circARN exhibieron una especificidad de estadio evidente con la edad, lo que podría contribuir a la progresión del envejecimiento ovárico.

Modificadores ambientales

Una gran cantidad de factores ambientales pueden influir en la calidad del proceso de envejecimiento. Se podría decir que la vejez, en al menos el 60% de los casos, es el resultado del estilo de vida previo. La epigenética muestra que todos los impactos ambientales dejan su huella en el genoma y la biología celular desde los períodos previos a la concepción hasta el momento mismo de la muerte.

El estrés crónico es un factor de riesgo para numerosas enfermedades relacionadas con el envejecimiento y se ha demostrado que acorta la esperanza de vida en humanos y otros mamíferos sociales (Lyons et 2023).

Los efectos del estrés y el trauma en la primera infancia pueden ser duraderos, con efectos negativos a largo plazo en la salud. La metilación del ADN se ha implicado como un mecanismo potencial para estos efectos. El factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) está involucrado en el aprendizaje y la memoria, y se ha encontrado una metilación alterada del promotor del BDNF medida en el tejido periférico con el estrés en la primera infancia. No hubo evidencia sólida de que el abuso/maltrato infantil o las dificultades financieras/pobreza estuvieran asociados con la metilación del BDNF en personas mayores. En el caso de la guerra o los desastres naturales, se observó una metilación diferencial en 4 de los 29 sitios CpG (Zhou et 2023).

Yu et al (2023) examinaron cómo el estado civil actual se asocia con el envejecimiento epigenético (GrimAge, DunedinPoAm, PhenoAge, Zhang). Los adultos mayores que se volvieron a casar, que cohabitan, que se divorciaron/separaron y que enviudaron mostraron un mayor envejecimiento epigenético que los que estaban casados continuamente, de manera similar entre hombres y mujeres. Se observó una clara diferencia de sexo entre los que nunca se habían casado. Mientras que las mujeres que nunca se habían casado exhibieron un mayor envejecimiento epigenético que sus contrapartes que estaban casadas continuamente, los hombres mayores que habían estado solteros toda su vida mostraron un envejecimiento epigenético comparable al de sus pares que estaban casados continuamente.

Bertucci et al (2021) investigaron la relación entre el envejecimiento, la metilación del ADN y las exposiciones ambientales en medaka japonesa (*Oryzias latipes*) y descubrieron que el patrón de metilación del ADN asociado con la edad se enriquecía en regiones genómicas de baja densidad de CpG y que, de manera similar a los mamíferos, la mayoría de los cambios relacionados con la edad ocurren durante las primeras etapas de la vida. Para probar el papel de los factores ambientales en la variación epigenética de la edad, se expuso a medaka a dosis crónicas y ambientalmente relevantes de radiación ionizante. La exposición a la radiación alteró el envejecimiento epigenético al acelerar y desacelerar el patrón normal asociado con la edad y fue más pronunciado en las citosinas que estaban moderadamente asociadas con la edad.

La senescencia inducida por radiación se caracteriza por cambios profundos en la organización de la cromatina con la formación de focos de heterocromatina asociados a la senescencia (SAHF) y segmentos de ADN con alteraciones de la cromatina que refuerzan la senescencia (DNA-SCARS). Las células senescentes también secretan combinaciones complejas de factores proinflamatorios, denominados fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Abd Al-Razaq et al (2023) analizaron el mecanismo epigenético de la variante de histona H2A.J en el establecimiento de la senescencia inducida por radiación en fibroblastos pulmonares primarios y modificados genéticamente. La incorporación diferencial de H2A.J tiene efectos profundos en la organización de la cromatina de orden superior y en el establecimiento del estado epigenético de la senescencia. Los cambios asociados a H2A.J en la accesibilidad de la cromatina de las regiones reguladoras modulan decisivamente el reclutamiento de factores de transcripción y la expresión de genes inflamatorios, lo que da como resultado un secretoma SASP alterado. En el parénquima pulmonar, los neumocitos muestran una expresión de H2A.J dependiente de la dosis en respuesta al daño del ADN inducido por

la radiación, lo que contribuye a las reacciones tisulares proinflamatorias. La incorporación afinada de H2A.J define el panorama epigenético para impulsar el programa de senescencia en respuesta al daño del ADN inducido por la radiación. La deposición desregulada de H2A.J afecta la remodelación de la cromatina, el reclutamiento de factores de transcripción y el secretoma proinflamatorio.

La piel es susceptible al envejecimiento inflamatorio porque es la primera línea de defensa contra el medio ambiente, en particular la radiación solar. Jarrold et al (2022) realizaron un análisis basado en la biología de sistemas de la cara y el brazo fotoexpuestos, y de las zonas de los glúteos fotoprotegidas, de mujeres de entre 20 y 70 años. Identificaron cambios morfológicos con la edad en el adelgazamiento de la epidermis, la pérdida de la longitud de la trayectoria de la cresta intersticial y el engrosamiento del estrato córneo. Los biomarcadores SASP IL-8 e IL-1RA/IL1-α se elevaron de forma constante en la cara a lo largo de la edad y el ácido cis/trans-urocánico se elevó en los brazos y la cara con la edad. En los brazos de mayor edad, el biomarcador de respuesta al daño del ADN 53BP1 mostró un mayor número de puntos en las capas basales y se aceleró el envejecimiento epigenético. Los genes asociados con la diferenciación y la senescencia mostraron una expresión creciente en los 30 años, mientras que los genes asociados con la hipoxia y la glucólisis aumentaron en los 50 años. La proteómica que compara a los 60 años con los 20 años confirmó niveles elevados de diferenciación y proteínas relacionadas con la glucolisis. La presencia de inflamación crónica en la piel joven contribuye a un desequilibrio de la homeostasis epidérmica que conduce a una apariencia de envejecimiento prematuro en etapas posteriores de la vida.

Baranyi et al (2022) examinaron las asociaciones entre la exposición a la contaminación del aire a lo largo de la vida y los marcadores basados en DNAm del envejecimiento biológico en la cohorte de nacimientos de Lothian, con sede en Escocia, de 1936. El aumento de la contaminación del aire alrededor de 1970 se asoció con una mayor edad epigenética medida con Horvath DNAmAge en la adultez tardía. Se encontró una DNAmTL más corta entre los hombres con mayor contaminación del aire alrededor de 1980 y entre las mujeres con mayor exposición alrededor de 1935. Los hallazgos fueron más consistentes para los contaminantes PM2.5, SO2 y NO2. La contaminación del aire alrededor del nacimiento y en la adultez joven a media está relacionada con el envejecimiento epigenético acelerado y el envejecimiento asociado a los telómeros en la edad adulta posterior.

Rejuvenecimiento

El epigenoma, que controla la identidad y la 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. Los relojes de metilación del ADN pueden ralentizarse mediante la restricción calórica (RC) de una manera que se correlaciona con el grado de esperanza de vida y la extensión de la esperanza de vida saludable conferida por la RC, lo que sugiere que la deriva epigenética en sí misma es un determinante de la esperanza de vida de los mamíferos. El trasplante genético mediante la edición genómica de genes homeostáticos de metilación del ADN de especies de vida larga a especies de vida corta es una forma de demostrar potencialmente un papel causal de la metilación del ADN. Si el reloj de metilación del ADN se puede restablecer al estado juvenil, eliminando los efectos de la deriva epigenética sin requerir un intermediario celular pluripotente es una pregunta crítica con profundas implicaciones para el desarrollo de terapias contra el envejecimiento (Mendelsohn y Larrick 2017).

El concepto de envejecimiento es complejo, e incluye muchos fenotipos relacionados, como la esperanza de vida saludable, la esperanza de vida, la longevidad extrema, la fragilidad y el envejecimiento epigenético, lo que sugiere que existen fundamentos biológicos compartidos. Utilizando datos de estos rasgos y métodos de estudio de asociación de genoma completo multivariado, Rossoff et al (2023) modelaron su factor genético subyacente ('mvAge'). mvAge en ~1.9 millones de participantes de ascendencia europea identificó 52 variantes independientes en 38 *loci* genómicos. 20 variantes eran nuevas y la imputación transcriptómica identificó genes relevantes para la edad, incluidos VEGFA y PHB1. La aleatorización mendeliana de fármacos-objetivo con genes diana de metformina mostró un impacto beneficioso en mvAge. Las tiazolidinedionas genéticamente sustituidas, la inhibición de la proproteína convertasa

subtilisina/kexina 9, la proteína similar a la angiopoyetina 4, los betabloqueantes y los bloqueadores de los canales de calcio también tuvieron estimaciones de aleatorización mendeliana beneficiosas. La ampliación del marco de aleatorización mendeliana de fármacos-objetivo a 3947 genes codificadores de proteínas priorizó 122 dianas. Estos hallazgos ayudarán en estudios futuros destinados a mejorar el envejecimiento saludable. El envejecimiento se caracteriza por el deterioro funcional de los tejidos y órganos y el aumento del riesgo de trastornos asociados al envejecimiento. Se han propuesto varias intervenciones "rejuvenecedoras" para retrasar el envejecimiento y la aparición del deterioro y las enfermedades asociadas a la edad para prolongar la vida y la salud. Estas intervenciones incluyen la manipulación metabólica, la reprogramación parcial, la parabiosis heterocrónica, la administración de fármacos y la ablación de células senescentes. Como el proceso de envejecimiento está asociado con mecanismos epigenéticos alterados de regulación genética, como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la remodelación de la cromatina, y los ARN no codificantes, la manipulación de estos mecanismos es fundamental para la eficacia de las intervenciones para retrasar el envejecimiento (Zhang et 2020).

Un sello distintivo del envejecimiento eucariota es la pérdida de información epigenética, un proceso que se puede revertir. La inducción ectópica de los factores de Yamanaka OCT4, SOX2 y KLF4 (OSK) en mamíferos puede restaurar los patrones de metilación del ADN, los perfiles de transcripción y la función tisular de la juventud, sin borrar la identidad celular, un proceso que requiere la desmetilación activa del ADN. Para detectar moléculas que reviertan el envejecimiento celular y rejuvenecen las células humanas sin alterar el genoma, Ibrahim et al (2023) desarrollaron ensayos celulares de alto rendimiento que distinguen las células jóvenes de las viejas y senescentes, incluidos relojes de envejecimiento basados en la transcripción y un ensayo de compartimentación nucleocitoplasmática (NCC) en tiempo real, e identificaron seis cócteles químicos que, en menos de una semana y sin comprometer la identidad celular, restauran un perfil de transcripción juvenil en todo el genoma y la edad transcriptómica inversa. Por lo tanto, el rejuvenecimiento por reversión de la edad se puede lograr, no solo por medios genéticos, sino también químicos.

La "reprogramación de la edad" se refiere al proceso por el cual las vías moleculares y celulares de una célula que están sujetas a un declive relacionado con la edad se rejuvenecen sin pasar por una etapa embrionaria. Este proceso difiere del rejuvenecimiento observado en derivados diferenciados de células madre pluripotentes inducidas, que implica el paso por una etapa embrionaria y la pérdida de identidad celular (Singh y Zhakupova 2022). El epigenoma se rejuvenece durante la fase de maduración de la reprogramación de células somáticas, lo que sugiere que no se requiere una reprogramación completa para revertir el envejecimiento de las células somáticas. Gill et al (2022) desarrollaron el primer método de "reprogramación transitoria de la fase de maduración" (MPTR), donde los factores de reprogramación se expresan selectivamente hasta este punto de rejuvenecimiento y luego se retiran. Al aplicar MPTR a fibroblastos dérmicos de donantes de mediana edad, descubrieron que las células pierden temporalmente y luego recuperan su identidad de fibroblastos, posiblemente como resultado de la memoria epigenética en potenciadores y/o la expresión persistente de algunos genes de fibroblastos. Este método rejuveneció sustancialmente múltiples atributos celulares, incluido el transcriptoma, que se rejuveneció alrededor de 30 años según lo medido por un nuevo reloj transcriptómico. El epigenoma se rejuveneció en un grado similar, incluidos los niveles de H3K9me3 y el reloj de envejecimiento de la metilación del ADN. La magnitud del rejuvenecimiento instigado por MPTR parece sustancialmente mayor que la lograda en protocolos de reprogramación transitoria anteriores. Los fibroblastos MPTR produjeron niveles juveniles de proteínas de colágeno y mostraron un rejuvenecimiento funcional parcial de su ve*loci*dad de migración. Existen ventanas de tiempo óptimas para rejuvenecer el transcriptoma y el epigenoma.

La reprogramación de la edad representa un método novedoso para generar tejidos específicos del paciente para trasplante. Evita el ciclo de desdiferenciación/rediferenciación característico de las tecnologías de células madre pluripotentes inducidas (iPS) y de transferencia nuclear de células madre embrionarias (NT-ES) que impulsan el interés actual en la medicina regenerativa. A pesar del potencial obvio de las terapias basadas en células iPS y NT-ES, hay varios problemas que deben superarse antes de que estas terapias sean seguras y rutinarias. Como alternativa, la reprogramación de la edad tiene como objetivo rejuvenecer las funciones especializadas de una célula vieja sin desdiferenciación; la reprogramación de la edad no requiere una reprogramación del desarrollo a

través de una etapa embrionaria, a diferencia de las terapias basadas en células iPS y NT-ES. Las pruebas de reprogramación de la edad se han centrado principalmente en un aspecto, el epigenoma. El rejuvenecimiento epigenético se ha logrado *in vitro* en ausencia de desdiferenciación utilizando factores de reprogramación de células iPS. Los estudios sobre la dinámica de la reprogramación de la edad epigenética (eAge) han demostrado que la separación de la eAge de la reprogramación del desarrollo se puede explicar en gran medida por sus diferentes cinéticas. La reprogramación de la edad también se ha logrado *in vivo* y se ha demostrado que aumenta la esperanza de vida en un modelo de ratón de envejecimiento prematuro (Singh y Newman 2018).

Los avances en la reprogramación celular demostraron que la inducción de OSKM puede mejorar la fisiología celular *in vitro* e *in vivo*. Una única inducción de reprogramación corta es suficiente para prevenir el deterioro de las funciones musculoesqueléticas de los ratones, cuando se aplica en las primeras etapas de la vida. En la vejez, los ratones tratados han mejorado las estructuras tisulares en el riñón, el bazo, la piel y el pulmón, con un aumento de la esperanza de vida del 15% asociado con las firmas de metilación del ADN relacionadas con la edad diferencial específicas de los órganos rejuvenecidas por el tratamiento. Se postuló que una única reprogramación corta en las primeras etapas de la vida podría iniciar y propagar un mecanismo relacionado con la epigenética para promover una esperanza de vida saludable (Alle et 2022).

El envejecimiento saludable se puede definir como una esperanza de vida prolongada y una esperanza de vida saludable. La nutrición se ha considerado un factor importante en el envejecimiento saludable, porque los nutrientes, los componentes bioactivos de los alimentos y las dietas han demostrado efectos beneficiosos sobre las características del envejecimiento, como el estrés oxidativo, la función mitocondrial, la apoptosis y la autofagia, la estabilidad genómica y la función inmunológica. La nutrición también desempeña un papel en la regulación epigenética de la expresión génica, y la metilación del ADN es el fenómeno epigenético más ampliamente investigado en el envejecimiento. La metilación del ADN asociada a la edad puede ser modulada por el metabolismo de un carbono o la inhibición de las metiltransferasas del ADN. El metabolismo de un carbono controla en última instancia el equilibrio entre el donante universal de metilo S-adenosilmetionina y el inhibidor de la metiltransferasa S-adenosilhomocisteína. Las vitaminas B solubles en agua, como el folato, la vitamina B_6 y la vitamina B_{12}, sirven como coenzimas para múltiples pasos en el metabolismo de un carbono, mientras que la metionina, la colina, la betaína y la serina actúan como donantes de metilo. Estos nutrientes de un carbono pueden modificar la metilación del ADN asociada a la edad y posteriormente alterar los procesos fisiológicos y patológicos asociados a la edad (Choi et 2023).

El *Panax ginseng C. A. Meyer* (ginseng), una hierba tradicional china, se utiliza habitualmente para mejorar la salud y aumentar la actividad antienvejecimiento. Los polisacáridos son componentes bioactivos del ginseng. Utilizando un modelo de *Caenorhabditis elegans*, Wang et al (2023) descubrieron una pectina rhamnogalacturonan I (RG-I) derivada del ginseng (WGPA-1-RG) que promovía la longevidad a través de la vía de señalización TOR con los factores de transcripción FOXO/DAF-16 y Nrf2/SKN-1 acumulados en el núcleo, donde activaban genes diana. La prolongación de la esperanza de vida mediada por WGPA-1-RG dependía de la endocitosis, en lugar de un proceso metabólico bacteriano. La cadena principal RG-I de WGPA-1-RG fue sustituida principalmente por arabinano unido a α-1,5, galactano unido a β-1,4 y cadenas laterales de arabinogalactano II (AG-II). Las cadenas laterales de arabinano contribuyeron de manera destacada a la actividad promotora de la longevidad de WGPA-1-RG.

La telomerasa preserva la integridad genómica al mantener y proteger los telómeros. Los hallazgos fundamentales de revelaron el papel canónico de la telomerasa y motivaron las investigaciones sobre posibles estrategias terapéuticas para combatir uno de los sellos distintivos del envejecimiento: el desgaste de los telómeros. La telomerasa también ejerce funciones extratelomércas críticas a través de sus componentes proteínicos (transcriptasa inversa de la telomerasa, TERT) y de ARN (componente ARN de la telomerasa, TERC). La reactivación de la telomerasa o la expresión ectópica promueve la supervivencia y permite la proliferación ilimitada en tumores y células sanas no malignas. Las terapias génicas TERT mejoran la salud y la esperanza de vida en ratones envejecidos y modelos de ratones con enfermedades relacionadas con la edad. Las funciones extratelomércas de la

telomerasa son fundamentales para el envejecimiento. Entre ellas se incluyen la protección contra el estrés oxidativo, la orquestación de las modificaciones y la transcripción de la cromatina y la regulación de la angiogénesis y el metabolismo. Algunos estudios destacan los beneficios terapéuticos de los tratamientos basados en la telomerasa para enfermedades idiopáticas y crónicas vinculadas al envejecimiento (Denham 2023).

Las alteraciones epigenéticas son un sello distintivo clave del envejecimiento, pero se han explorado de forma limitada en los tejidos. Utilizando el hígado murino envejecido naturalmente como modelo y extendiéndolo a otros tejidos inactivos, Wang et al (2023) descubrieron que el envejecimiento está impulsado por alteraciones temporales de la cromatina que promueven un estado celular refractario y comprometen la identidad celular. A nivel mundial, las células viejas muestran una amplia heterocromatinización y supresión de la transcripción impulsadas por H3K27me3. A nivel local, la pérdida específica de H3K27me3 sobre los promotores de genes que codifican factores de transcripción del desarrollo conduce a la expresión de marcadores que de otro modo no serían hepatocitos. La regeneración hepática revierte los patrones de H3K27me3 y rejuvenece múltiples aspectos moleculares y fisiológicos del hígado envejecido.

Se ha demostrado que los parámetros fisiológicos del hígado, como el volumen hepático, el flujo sanguíneo y el metabolismo, así como la capacidad de regenerarse después de una lesión, disminuyen con la vejez en humanos y sistemas modelo, y se ha propuesto que intervienen varios mecanismos moleculares, incluida la remodelación genómica dependiente de la metilación del ADN. Para abordar cómo los cambios en la metilación del ADN median el efecto adverso del envejecimiento en la regeneración hepática, Wang et al (2023) buscaron regiones genómicas metiladas diferencialmente (DMR) en hígados de ratones corregulados por el envejecimiento y la regeneración y determinaron sus genes asociados y vías enriquecidas. El análisis de las vías de los genes DMR del envejecimiento mapeados reveló dos fases distintas del envejecimiento, de 2 a 8 y de 8 a 16 meses de edad (m/o). Los genes de expresión diferencial (DEG) mapeados con DMR regenerativos se enriquecieron en vías que controlan la proliferación y diferenciación celular. La mayoría de los DMR compartidos tanto por el envejecimiento como por la regeneración cambiaron en la misma dirección de metilación entre 2 y 8 m/o, pero en la dirección opuesta entre 8 y 16 m/o. Los DMR regenerativos afectados inversamente por el envejecimiento durante 8 a 16 m/o se encontraron en las regiones promotoras/génicas de 12 genes. Cuatro DEG regenerativos fueron regulados sincrónicamente por el envejecimiento temprano y regulados inversamente por los DMR de envejecimiento medio a tardío.

La expresión de una Lamina A mutante, la 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 de edad, donde este programa de diferenciación comienza en serio. Las mediciones de Hi-C en fibroblastos de pacientes muestran un debilitamiento de la fuerza de compartimentación del genoma, pero un aumento de la fuerza de TAD. Si bien la mayor parte de la desregulación genética ocurre en regiones que no cambian la organización espacial de los cromosomas, algunos cambios de expresión en genes clave del linaje mesenquimal coinciden con la desregulación del dominio asociado a la lamina y cambios en la compartimentación del genoma.

La reprogramación celular parcial a través de la expresión transitoria de Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc induce el rejuvenecimiento y reduce los fenotipos de células envejecidas. Kim et al (2023) descubrieron que la activación transcripcional del gen Oct4 endógeno mediante el sistema activador CRISPR/dCas9 puede mejorar de manera eficiente las características del envejecimiento en un modelo de ratón del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS). El activador dCas9-Oct4 indujo una remodelación epigenética, como lo demuestra el aumento de los niveles de H3K9me3 y la disminución de los niveles de H4K20me3, sin tumorización. La acumulación de progerina en la aorta HGPS fue suprimida por la

inducción de Oct4 mediada por el activador dCas9. La expresión de Oct4 activada por CRISPR/dCas9 rescató las características patológicas vasculares asociadas al HGPS y el acortamiento de la esperanza de vida en el modelo de ratón. El rejuvenecimiento parcial mediante la activación de Oct4 mediada por CRISPR/dCas9 podría ser útil en el tratamiento de trastornos geriátricos.

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) es un trastorno poco común que se caracteriza por el envejecimiento prematuro y la muerte principalmente debido a infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca. La enfermedad es provocada por la progerina, una variante de la lamina A expresada en la mayoría de las células diferenciadas. Los pacientes parecen saludables al nacer y los síntomas suelen aparecer en el primer o segundo año de vida. Sánchez-Lçopez et al (2023) utilizaron la tecnología CRISPR-Cas9 para generar ratones LmnaHGPSrev/HGPSrev (HGPSrev) diseñados para expresar progerina de forma ubicua mientras carecen de lamina A y permiten la supresión de la progerina y la restauración de la lamina A de una manera específica para el tiempo y el tipo de célula en la activación de la recombinasa Cre. Se caracterizó el fenotipo de los ratones HGPSrev y los animales se cruzaron con líneas transgénicas Cre para evaluar los efectos de la supresión de progerina y la restauración de la lamina A de forma ubicua en diferentes etapas de la enfermedad, así como específicamente en células musculares lisas vasculares y cardiomiocitos. Los ratones HGPSrev parecen saludables al nacer y desarrollan progresivamente síntomas de HGPS, incluyendo retraso en el crecimiento, lipodistrofia, pérdida de células musculares lisas vasculares, fibrosis vascular, anomalías electrocardiográficas y muerte precoz (vida media de 15 meses frente a 26 meses en los controles de tipo salvaje). La supresión ubicua de progerina y la restauración de la lamina A prolongaron significativamente la vida útil cuando se indujeron en ratones de 6 meses de edad con síntomas leves e incluso en animales gravemente enfermos de 13 meses de edad, aunque el beneficio fue mucho más pronunciado en la intervención temprana (84.5% de prolongación de la vida útil en ratones con síntomas leves y 6.7% en ratones gravemente enfermos). Se evitaron alteraciones vasculares importantes y se normalizó la esperanza de vida en ratones HGPSrev cuando la supresión de progerina y la restauración de la lámina A se restringieron a las células musculares lisas vasculares y los cardiomiocitos.

Un conjunto de evidencias cada vez mayor indica una asociación entre los defectos mitóticos y el proceso de envejecimiento en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS), que es una enfermedad de envejecimiento prematuro causada por la acumulación de progerina. Zhang et al (2023) descubrieron que BUBR1, un componente central del punto de control del ensamblaje del huso, se reguló a la baja durante la senescencia celular del HGPS. El BUBR1 restante se ancló a la membrana nuclear uniéndose al extremo C de la progerina, lo que limitó aún más la función de BUBR1. Un péptido C-terminal de progerina único (UPCP) bloqueó eficazmente la unión de progerina y BUBR1 y mejoró la expresión de BUBR1 al interferir con la interacción entre PTBP1 y progerina. UPCP inhibió significativamente la senescencia celular de HGPS y mejoró los fenotipos progeroides, extendiendo la vida útil de los ratones LmnaG609G/G609G.

El genotipo homocigoto de la variante asociada a la longevidad (LAV) en el miembro 4 de la familia B que contiene el plegamiento bactericida/permeabilizante (BPIFB4) está enriquecido en individuos longevos de tres poblaciones independientes y su transferencia genética en ratones C57BL/6J mostró un retraso en la progresión de la fragilidad y una mejora de varios biomarcadores del envejecimiento y de múltiples aspectos de la salud. La cepa C57BL/6J es un modelo adecuado para estudiar terapias destinadas a prolongar el envejecimiento saludable y la longevidad debido a su esperanza de vida relativamente corta y a la disponibilidad de biomarcadores del envejecimiento. Los relojes epigenéticos basados en perfiles de metilación del ADN son biomarcadores moleculares fiables del envejecimiento, mientras que las herramientas de medición de la fragilidad se utilizan para evaluar la salud general durante el envejecimiento. Giuliani et al (2023) demostraron que la transferencia sistémica de genes LAV-BPIFB4 en ratones C57BL/6J envejecidos se asoció con una reducción significativa de la edad biológica basada en el reloj epigenético, medida mediante un método de reloj de tres CpG. La transferencia de genes LAV-BPIFB4 resultó en una mejora del índice de vitalidad con una reducción del índice de fragilidad. Estos hallazgos respaldan el uso de la terapia génica LAV-BPIFB4 para inducir efectos beneficiosos sobre los mecanismos epigenéticos asociados con el envejecimiento.

Conclusiones

Como lenguaje de comunicación entre el genoma y el medio ambiente y como aparato regulador de la expresión génica, la epigenética está presente en todos los procesos vitales, desde las fases prenatales (espemiogénesis y ovogénesis) hasta el envejecimiento y el momento mismo de la muerte. Los elementos operativos que componen la maquinaria epigenética (metilación del ADN, modificaciones de histonas y remodelación de la cromatina, regulación de ncRNAs) están presentes durante todo el proceso vital (fecundación, implantación, placentación, embriogénesis, organogénesis, nacimiento, fase perinatal, infancia, adolescencia, juventud, madurez y vejez). Un amplio abanico de factores externos (positivos y negativos) influyen en la esperanza de vida –mezcla de influencia genética (20-30%) e innumerables factores externos de diversa naturaleza– y en la longevidad –marcada fundamentalmente por la genómica de las especies, fruto del proceso evolutivo de especiación–. Todo apunta al poderoso efecto que tienen los acontecimientos tempranos en la vida de los mamíferos, que condicionan su vida y su salud, haciéndolos más vulnerables o más resistentes a las enfermedades. También parece evidente el impacto que tienen sobre la descendencia numerosos factores ambientales a través de la herencia epigenética transgeneracional. El cuadro se completa con la esperanza de la potencial reversibilidad de los cambios epigenéticos que podrían permitir cierto rejuvenecimiento tisular e incluso modificar consecuencias genéticas graves como las que se dan en los trastornos progeroides.

Bibliografía

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

euroespes health

Voces

Siembra de nubes. *Miguel Nieto*

Si al abuelo le hubieran dicho que los científicos —esos hombres que sin ser médicos gastaban batas blancas y gafas con tapacubos— iban a arreglarle el cielo, no hubiera dado crédito. ¿Cómo iba a creerse semejante cosa? ¿Cómo iba a ser que cuando el campo tuviera sed y necesitara agua sólo había que fabricarla? ¿Que echando unos polvos mágicos en las nubes se ponían a mear los angelitos? Los labriegos de esa generación, no tan lejana, no se lo hubieran tragado porque una cosa es que los tiempos avanzaran que era una barbaridad y otra que lograran domar la meteorología como si de un borrico testarudo se tratara, al que se encarrilaba con unas mañosas sesiones de palo y zanahoria, y santas pascuas. Hubieran creído que era más ciencia ficción que ciencia, como aquello de que el hombre había llegado a la luna, acontecimiento que algunos aceptaron como veraz a regañadientes, que aquella imagen del televisor se veía muy mal y los astronautas no hablaban en cristiano, bien que se comentaba *por lo bajini* en las tabernas. Pero ahora que se suceden los fenómenos meteorológicos extremos estas investigaciones han retomado actualidad. Pero para lograr evitar catástrofes, queda mucho trecho y toda la incertidumbre.

Sembrar las nubes, le llaman. Se trata de una técnica basada en un principio fisiológico simple. Las nubes las componen micro gotas de agua, que no precipitarán salvo que se unan entre sí, cobren tamaño, y pesen para caer a la tierra. Si eso no ocurre, las nubes pasarán de largo y no lloverá. Así funciona la lluvia natural: las *nanogotas* de unas cuantas micras de tamaño se van uniendo hasta formar gotas de agua, que suelen tener unos dos milímetros de diámetro. Las hay más gordas, que a veces nos llueven goterones de seis milímetros. Hasta ahora estas investigaciones y pruebas, comenzadas hace unos ochenta años, han consistido en esparcir yoduro de plata en las nubes para catalizar el proceso y lograr una lluvia artificial. En España, a finales de la década de los ochenta, se trabajó en esta línea con escaso éxito. Más que nada porque, en realidad, nunca se llegó a la fase de regar con yoduro de plata las nubes del cielo de Valladolid.

Como en tantas otras aventuras del conocimiento, se acogió con ganas en todo el mundo porque aquello de manipular la meteorología, de hacer de *manitús,* resultaba fascinante. Pero el interés decayó, ya que no se podía demostrar que aquello funcionara de verdad. Ahora que el cambio climático se nos ha metido en casa, reverdece porque lo cierto es que hoy en día se utiliza esta técnica para provocar nevadas y, en otra vertiente, para evitar el granizo.

El sistema tiene sus dificultades. La principal, que no por obvia resulta menos determinante, es que haya nubes. Sin nubes no hay yodado que valga. Luego, si el celaje es propicio, se necesita regarlo de plata, que suena muy poético pero tiene rima difícil. El método más conocido es esparcir el compuesto con aviones que se internan en la tormenta, pero sale bastante caro, funciona al tuntún y si cae, igual no llueve donde se necesitaba. Ya saben, el cielo es muy juguetón máxime cuando le suenan las narices. También cañonean las nubes. Como lo oyen. Se lanzan misiles y se tira a dar. Los rusos, no me hagan explicarle por qué, que me entra la risa sádica, le tienen querencia a este sistema. Está en manos de los militares, miedo me da. De su fiabilidad nada dicen, aunque eso de tener que cortar el tráfico aéreo no les hace demasiada gracia. Pero, en definitiva, nadie sabe por qué unas nubes se dan por ordeñadas y otras no.

En lo que sí parece que se obtienen resultados es en la lucha contra el granizo, que se hace por la tercera de las vías: quemar el yoduro de plata en tierra para que ascienda hasta las nubes amenazantes. Se les llama redes anti granizo y, por ejemplo, funcionan desde 1976 en Madrid. Un último ingenio para evitar el pedrisco son los cañones sonoros que rompen el granizo antes de que se estrelle en el sembrado. Eso aseguran. Cae menos gordo, pero cae. Y en cuanto a la nieve, se han obtenido resultados estimables en las Montañas Rocosas estadounidenses, más para incrementar las reservas de agua de ciudades cercanas que para esquiar. Sea como sea, en el mejor de los casos, se logra un incremento de un 15 o un 20 por ciento de una lluvia en condiciones muy concretas, en lugares muy concretos y con borrascas singulares. Controlar el cielo para evitar catástrofes como la de Valencia, manejar sus sinos, se fía largo.

El abuelo, al que ni tan siquiera le gustaban las películas de ciencia ficción, se regía por el firmamento que le pronosticaba el calendario Zaragozano. Aparte de mirar al cielo, por estas fechas plantaría gardenias y sembraría papas y guisantes, atento también a que en las bodegas trasegaran los orujos de los que saldría el estiércol de siembra. De siembra de la tierra, no de las nubes a las que se conformaría, como siempre, con verlas venir. Y, si dios quería y sacaban al santo, descargar.

euroespes health

Publicaciones Científicas

- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) Pharmacoepigenetics. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. Planta Médica. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res*. 2021;82(5):695-706.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for PharmacoEpiGenetics. Int J Mol Sci. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the Pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(4), 366.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) Pharmacoepigenetics. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's Disease. *Life*. 2022; 12: 460.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) Pharmacoepigenetics. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine 17: 3. https://doi.org/10.2174/1875692117012003241738 40
- 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. Pharmacoepigenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) Pharmacoepigenetics. 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
- Martinez-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/COPS5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology*. 2023; 12(9):1156. https://doi.org/10.3390/biology12091156
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6):5746. https://doi.org/10.3390/ijms24065746
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel)*. 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. International journal of molecular sciences, 21(6), 2220. https://doi.org/10.3390/ijms21062220
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. In: Youssef (Ed.). Epigenetics of Stress and Stress Disorders. Vol. 31 Translational Epigenetics Series. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodriguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtreMorine 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
- Cacabelos R. Farmacogenómica: Una puerta de acceso a la medicina personalizada. Medicina Clínica. 2024; 162 (4): 179-181.
- Cacabelos R. Genomics of Brain Disorders 4.0. Int J Mol Sci. 2024 Mar 25;25(7):3667. doi: 10.3390/ijms25073667.
- Cacabelos R, et al. Therapeutic Options in Alzheimer's Disease: From Classic Acetylcholinesterase Inhibitors to Multi-Target Drugs with Pleiotropic Activity. Life. 2024, 14.
- Cacabelos R. Progress in Pharmaceutical Sciences and Future Challenges. Life. 2024, 14.

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

euroespes health

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

euroespes health | 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

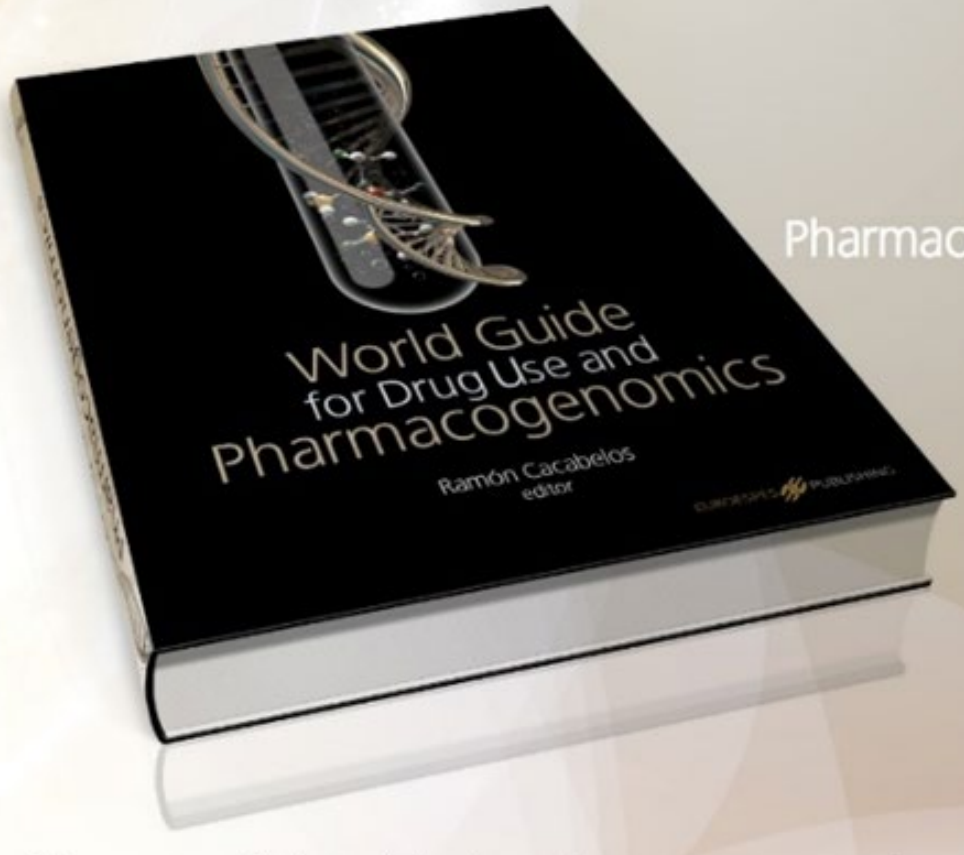
INGeC - Cnpj 22.139.608/0001-34.
Zip 05724-003.

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

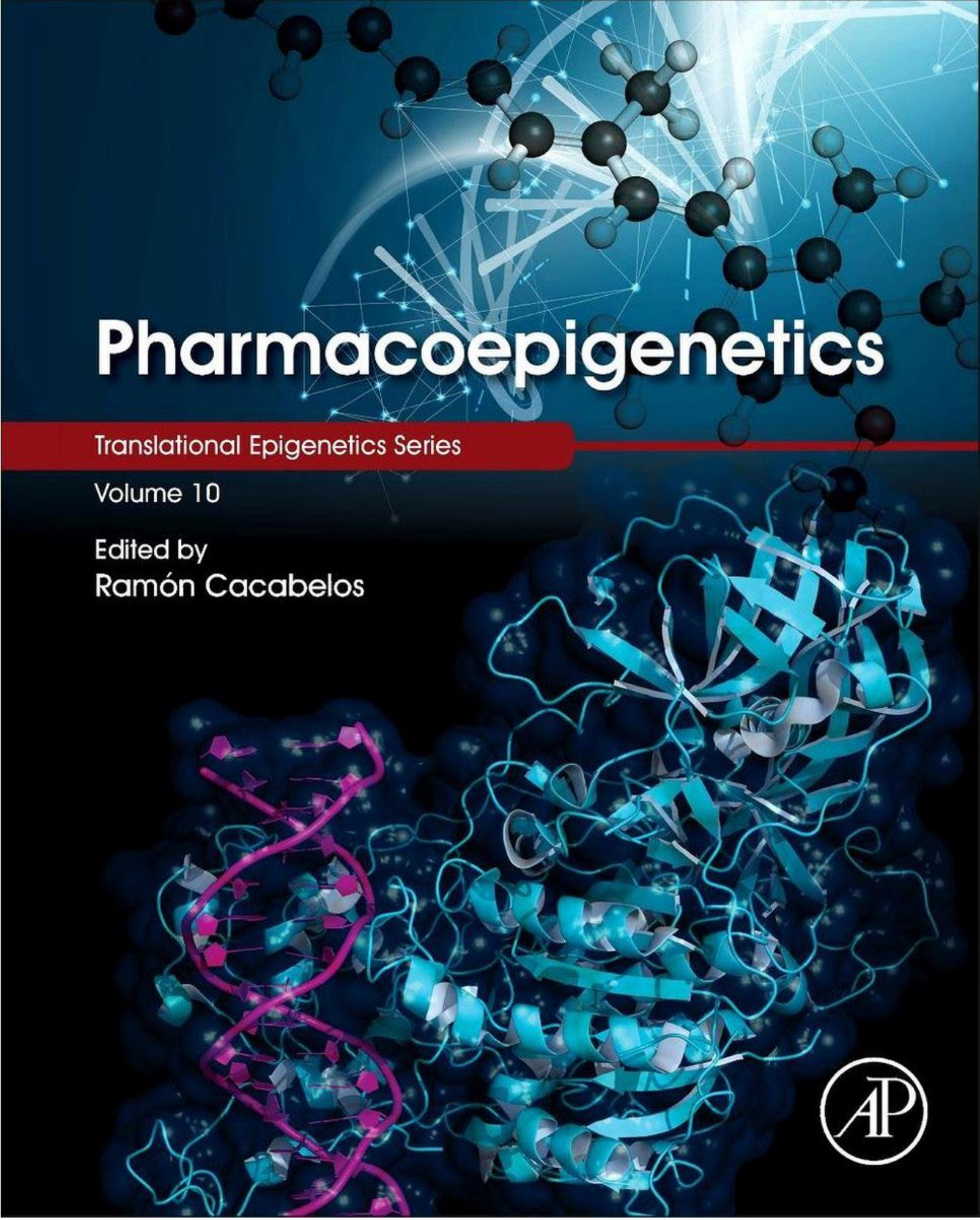
Pharmacoepigenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by

Ramón Cacabelos



Información y adquisición: *serviciodocumentacion@euroespes.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. Vinogran 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